

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

**TRASTORNOS RESPIRATORIOS DURANTE EL SUEÑO EN NIÑOS
MENORES DE 3 AÑOS: ASPECTOS DIFERENCIALES Y EVALUACIÓN
DE LOS SENSORES DE FLUJO AÉREO Y DE HIPOVENTILACIÓN EN
SU DIAGNÓSTICO**

Tesis doctoral

Doctorando

María José Jurado Luque

Director de tesis

Gabriel Sampol Rubio

Tutor

Jaume Ferrer Sancho

Programa de doctorado en Medicina

Departamento de Medicina

Universitat Autònoma de Barcelona (UAB)

2023

AGRADECIMIENTOS

A Gabriel Sampol y Jaume Ferrer, director y tutor de mi tesis por haberme guiado en este proyecto. Mención especial a mi director de tesis, Gabriel Sampol, por haber dirigido sin imponer, sugerido sin perder la paciencia, y criticado sin destruir. *“Haz las cosas difíciles mientras aún son fáciles y las grandes cosas mientras son pequeñas”* (Lao Tzu)

A mis compañeros de la Unidad de Sueño, en especial a Odile Romero por estar disponible siempre y facilitarme el camino, y a Roser Cambrodí, Júlia Sampol, Alex Ferré y Patricia Lloberes quienes me han apoyado, aguantado y tendido una mano de diferentes maneras en el desarrollo de esta tesis.

A todo el personal técnico y de enfermería de la Unidad de Sueño por su labor en la realización de los estudios de sueño, no siempre fáciles. Sin ellos este proyecto no hubiera sido posible.

A Manolo Quintana por su trabajo indispensable en este proyecto.

A Israel por estar siempre a mi lado, fiel compañero de vida.

Finalmente, a mi familia. Su cariño ha hecho este camino mucho más llevadero, especialmente mis sobrinos, Lucía, Daniel y Mario.

ACRÓNIMOS Y ABREVIACIONES

AOS	Apnea obstructiva del sueño
AAP	American Academy of Pediatrics
AASM	American Academy of Sleep Medicine
AUC	Area bajo la Receiver Operating Characteristic Curves (ROC)
CCI	Coeficiente de correlación intraclase
CEAMS	Comité Español de Acreditación en Medicina del Sueño
CPAP	Del inglés, Continuous Positive Airway Pressure
CT90	Porcentaje del tiempo total de sueño con saturación <90%
DE	Desviación estándar
ECG	Electrocardiograma
EEG	Electroencefalograma
EMG	Electromiograma
EOG	Electrooculograma
ERAM	Esfuerzo respiratorio asociado a microdespertar
ERS	European Respiratory Society
ESRS	European Sleep Research Society
HOMA	Del inglés, Homeostasis Model Assesment
IA	Indice de apnea total
IAH	Indice de apnea e hipopnea
IAHO	Indice de apnea-hipopnea obstructivo
IAR	Indice de alteración respiratoria
IDO3	Indice de desaturación de oxígeno $\geq 3\%$

IERAM	Índice de esfuerzos respiratorios asociados a microdespertares
IGF-1	Del inglés, Insulin-like Growth Factor 1
IGFBP-3	Proteína transportadora 3 del factor de crecimiento similar a la insulina
IH	Índice de hipopnea
IL-1alfa	Interleucina-1 alfa o hematopoyetina 1
IL-6	Interleucina-6
IMC	Índice de masa corporal
LR	Del inglés, Likelihood Ratio
MAPA	Monitorización ambulatoria durante 24 horas de la presión arterial
NA/SP	Del inglés, Nasopharyngeal Airway/Soft Palate ratio
NREM	Sueño sin movimientos oculares rápidos
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Del inglés, Odds Ratio
PaCO ₂	Presión parcial de dióxido de carbono arterial
PCR	Proteína C reactiva
PetCO ₂	Presión parcial de dióxido de carbono espirado o end-tidal
PSG	Polisomnografía convencional
PtcCO ₂	Presión parcial de dióxido de carbono transcutáneo
REM	Sueño con movimientos oculares rápidos
RIC	Rango intercuartil
ROC	Del inglés, Receiver Operating Characteristic Curves
SES	Sociedad Española de Sueño
SpO ₂	Saturación parcial de oxígeno
TDAH	Trastorno por déficit de atención con/sin hiperactividad
TNF-alfa	Del inglés, Tumor Necrosis Factor-alfa

TTR	Tiempo total de registro
TTS	Tiempo total de sueño
VAS	Vía aérea superior
VEGF	Del inglés, Vascular Endothelial Growth Factor
VMNI	Ventilación mecánica no invasiva
VPN	Valor predictivo negativo
VPP	Valor predictivo positivo

INDICE DE TABLAS

		Pág.
Tabla 1	Características clínicas de la AOS infantil tipo I y tipo II.	34
Tabla 2	Definición de los eventos respiratorios durante el sueño en adultos y en niños.	42
Tabla 3	Características demográficas y clínicas de los niños con sospecha de AOS (n=327).	77
Tabla 4	Características polisomnográficas de los niños con sospecha de AOS (n=327).	78
Tabla 5	Características demográficas y clínicas de los niños con AOS (n=180).	80
Tabla 6	Características polisomnográficas de los niños con AOS (n=180).	81
Tabla 7	Características demográficas y clínicas de la población de estudio (n=172).	84
Tabla 8	Características polisomnográficas de la población de estudio (n=172).	85
Tabla 9	Tiempo total de registro (TTR) y tiempo total de sueño (TTS) (%) con señal de flujo no interpretable para la cánula nasal y termistor.	87
Tabla 10	Variabes clínicas y tiempo total de sueño (TTS) con señal de cánula nasal no interpretable.	87
Tabla 11	Eventos respiratorios identificados según los tres montajes respiratorios utilizados.	89
Tabla 12	Coeficiente de correlación intraclase utilizando cánula nasal, termistor y ambos (cánula nasal+termistor) en la estimación del IAHO.	92
Tabla 13	Precisión diagnóstica de la cánula nasal y del termistor para detectar los diferentes grados de gravedad del IAHO.	92
Tabla 14	Características demográficas y clínicas de la población de estudio (n=103).	96

Tabla 15	Características polisomnográficas de la población de estudio (n=103).	97
Tabla 16	Variabes clínicas y PSG con señal no interpretable de PetCO ₂ .	100
Tabla 17	Diferencias entre los valores medio y máximo de PetCO ₂ y PtcCO ₂ durante el sueño.	102

INDICE DE FIGURAS

		Pág.
Figura 1	Comorbilidad de la AOS en niños.	22
Figura 2	Esquema de las fases de la onda del CO ₂ espirado (PetCO ₂).	39
Figura 3	Variables fisiológicas registradas durante la PSG.	40
Figura 4	Trazados de polisomnografía que muestran diferentes tipos de eventos respiratorios en niños.	43
Figura 5	Esquema del desarrollo del estudio, con los 3 subestudios.	55
Figura 6	Esquema del desarrollo del subestudio 1.	59
Figura 7	Esquema del desarrollo del subestudio 2.	61
Figura 8	Sensores de flujo: termistor y cánula nasal.	63
Figura 9	Montajes respiratorios según la señal de flujo aéreo mostrada en el monitor del polígrafo.	64
Figura 10	Esquema del desarrollo del subestudio 3.	66
Figura 11	Trazados PSG que representan las señales de PetCO ₂ y PtcCO ₂ en diferentes situaciones.	68
Figura 12	Diagrama de flujo del subestudio 1.	75
Figura 13	Diagrama de flujo del subestudio 2.	83
Figura 14	Tiempo total de sueño (TTS) con señal de cánula nasal y de termistor no interpretable.	88

Figura 15	Imagen PSG del comportamiento de la cánula nasal y del termistor durante la presencia de hipopneas en un niño de dos años y medio con apnea obstructiva del sueño.	90
Figura 16	Gráfico de Bland-Altman que muestra la concordancia entre el IAHO utilizando cánula nasal+termistor ($IAHO_{CN+T}$) y cánula nasal solo ($IAHO_{CN}$) y termistor solo ($IAHO_T$).	91
Figura 17	Gravedad de la apnea obstructiva del sueño (AOS) según los diferentes métodos de flujo aéreo.	93
Figura 18	Diagrama de flujo del subestudio 3.	95
Figura 19	Estudio de la concordancia entre el $PetCO_2$ y $PtcCO_2$ mediante el gráfico de Bland-Altman.	101

INDICE

RESUMEN	13
ABSTRACT	15
1. INTRODUCCIÓN	17
1.1. Apnea obstructiva del sueño (AOS). Relevancia creciente de la AOS en edad pediátrica.....	18
1.1.1. Definición de AOS.....	18
1.1.2. Prevalencia.....	18
1.2. Consecuencias clínicas.....	21
1.2.1. Consecuencias cardiovasculares.....	22
1.2.1.1. Hipertensión arterial.....	22
1.2.1.2. Hipertensión pulmonar.....	24
1.2.1.3. Cambios estructurales del ventrículo izquierdo y derecho.....	25
1.2.1.4. Impacto del tratamiento de la AOS.....	25
1.2.2. Consecuencias neurocognitivas y conductuales.....	26
1.2.3. Somnolencia diurna.....	29
1.2.4. Consecuencias metabólicas.....	29
1.3. Fenotipos.....	31
1.3.1. AOS tipo I.....	31
1.3.2. AOS tipo II.....	32
1.4. Diagnóstico.....	35
1.4.1. Polisomnografía convencional.....	36
1.4.1.1. Características técnicas.....	36

1.4.1.1.1.	Variables neurofisiológicas.....	36
1.4.1.1.2.	Variables respiratorias.....	37
1.4.1.1.3.	Otras variables.....	39
1.4.1.2.	Interpretación.....	41
1.4.1.2.1.	Codificación del sueño.....	41
1.4.1.2.2.	Codificación de los eventos respiratorios.....	41
1.4.2.	Consideraciones de la PSG en los niños.....	45
1.5.	Justificación del estudio.....	47
2.	HIPÓTESIS.....	48
3.	OBJETIVOS.....	50
3.1.	Objetivo principal.....	51
3.2.	Objetivos secundarios.....	51
4.	METODOLOGÍA.....	52
4.1.	Tipo de estudio.....	53
4.2.	Población de estudio	53
4.2.1.	Criterios de inclusión.....	53
4.2.2.	Criterios de exclusión.....	53
4.3.	Diseño y protocolo del estudio.....	54
4.4.	Recogida datos y variables.....	56
4.5.	Polisomnografía convencional.....	57
4.6.	Metodología específica de cada subestudio.....	58
4.6.1.	Subestudio 1.....	58
4.6.1.1.	Población de estudio.....	58
4.6.1.2.	Protocolo y análisis de los datos.....	58

4.6.2. Subestudio 2.....	60
4.6.2.1. Población de estudio.....	60
4.6.2.2. Protocolo y análisis de datos.....	62
4.6.3. Subestudio 3.....	65
4.6.3.1. Población de estudio.....	65
4.6.3.2. Protocolo y análisis de datos.....	67
4.7. Aspectos éticos.....	70
4.8. Análisis estadístico.....	71
5. RESULTADOS.....	73
5.1. Subestudio 1.....	74
5.1.1. Descripción de la población de estudio con sospecha de AOS.....	76
5.1.1.1. Características demográficas y clínicas.....	76
5.1.1.2. Características polisomnográficas.....	76
5.1.2. Descripción de la muestra de niños con AOS.....	79
5.1.2.1. Características demográficas y clínicas.....	79
5.1.2.2. Características polisomnográficas.....	79
5.2. Subestudio 2.....	82
5.2.1. Descripción de la muestra de niños menores de 3 años con sospecha de AOS y con PSG analizables.....	82
5.2.2. Calidad e interpretabilidad de las señales de flujo aéreo.....	86
5.2.3. Detección de eventos respiratorios.....	88
5.3. Subestudio 3.....	94
5.3.1. Descripción de la muestra de niños menores de 3 años con sospecha de AOS y PSG analizables.....	94
5.3.2. Calidad e interpretabilidad de las señales de cuantificación no invasiva de la	98

PaCO ₂	
5.3.3. Detección de hipoventilación durante el sueño.....	98
6. DISCUSION.....	103
7. CONCLUSIONES.....	113
8. LÍNEAS DE FUTURO.....	115
9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	117
10. ANEXOS.....	141

RESUMEN

Introducción

La apnea obstructiva del sueño (AOS) presenta una elevada prevalencia en la edad pediátrica y sus principales factores de riesgo son la hipertrofia adenoamigdalar y la obesidad. Sin embargo, la AOS en niños menores de 3 años ha sido poco estudiada. Se han apuntado características diferenciales en este grupo de edad y los sensores de flujo y de presión parcial de CO₂ arterial (PaCO₂), fundamentales durante la polisomnografía, no han sido adecuadamente evaluados.

Objetivos

Evaluar las diferencias clínicas y polisomnográficas de la AOS en niños menores de 3 años y en niños mayores de 3 años remitidos por sospecha de AOS, y evaluar en niños menores de 3 años el uso de la cánula nasal y del termistor para la detección de eventos respiratorios y los sensores no invasivos de PaCO₂, el CO₂ end-tidal (PetCO₂) y el CO₂ transcutáneo (PtcCO₂), en la detección de hipoventilación.

Métodos

Estudio observacional prospectivo de 327 niños entre 1 mes y 12 años remitidos a nuestra Unidad de Sueño por sospecha clínica de AOS. Determinaciones: evaluación clínica, radiografía lateral de cuello y polisomnografía. En el grupo de niños menores de 3 años se compararon los valores de eventos respiratorios obstructivos e hipoventilación obtenidos mediante los diferentes sensores de flujo (n=172) y de monitorización de PaCO₂ (n=103), así como el porcentaje del tiempo total de sueño (TTS) con señal interpretable. Se estudió la concordancia y la precisión diagnóstica.

Resultados

La frecuencia de AOS fue 114 niños (59.4%) y 66 niños (45.5%), (p=0.001) en niños menores de 3 años y en niños mayores de 3 años, respectivamente. Respecto a los niños mayores de 3 años, los niños menores de 3 años mostraron mayor presencia de bajo peso (p=0.003), hipertrofia adenoamigdalar (p=0.000) y comorbilidad respiratoria (p=0.000). Además,

presentaron mayor proporción de AOS grave ($p=0.002$), menor proporción de hipoventilación ($p=0.028$) y mayor índice de arousals ($p=0.009$).

En los 172 niños menores de 3 años al evaluar la señal de flujo, el TTS con señal no interpretable fue más prolongado con la cánula nasal que con el termistor ($p<0.001$), y se asoció con la mala tolerancia al sensor y la hipertrofia adenoamigdalar. En la estimación del índice de apnea-hipopnea obstructivo (IAHO), la cánula nasal mostró menor concordancia que el termistor con el uso conjunto de los dos sensores, menor sensibilidad para detectar AOS y menor valor predictivo negativo. A menos niños se les diagnosticó AOS grave con la cánula nasal. En 103 niños al analizar las señales de $PetCO_2$ y $PtcCO_2$, el TTS con señal no interpretable fue más prolongado para el $PetCO_2$ que con el $PtcCO_2$ ($p<0.001$), y se asoció con la hipertrofia adenoamigdalar grave, AOS grave y la menor eficiencia de sueño. La hipoventilación durante el sueño se observó en ocho niños (7.8%) con $PtcCO_2$ pero en ninguno (0.0%) con $PetCO_2$ ($p=0.008$).

Conclusiones

Entre los niños con AOS menores de 12 años, el subgrupo de edad menor de 3 años presenta más frecuentemente una AOS grave, mayor prevalencia de bajo peso, hipertrofia adenoamigdalar y comorbilidad respiratoria. Los casos de hipoventilación fueron más frecuentes entre los niños mayores de 3 años.

En los niños menores de 3 años, la capacidad de la cánula nasal para detectar eventos obstructivos fue inferior a la del termistor, así como la capacidad del $PetCO_2$ para detectar la hipoventilación fue inferior a la del $PtcCO_2$. En ambos casos debido a un mayor tiempo de registro con señal no interpretable. Los factores subyacentes a esta limitación fueron la peor tolerancia de la cánula nasal y del $PetCO_2$ y la presencia de hipertrofia adenoamigdalar grave, AOS grave y menor eficiencia del sueño.

ABSTRACT

Introduction

Obstructive sleep apnea (OSA) is highly prevalent in children and the major contributing factors are adenotonsillar hypertrophy and obesity. However, OSA in children under 3 years of age has not been well studied. Differential characteristics have been pointed out in this age group and the airflow and PaCO₂ sensors, essential during polysomnography, have not been adequately evaluated.

Objectives

To evaluate the clinical and polysomnographic differences in OSA in children under 3 years of age and in children over 3 years of age referred for suspected OSA, and to evaluate in children under 3 years of age the use of nasal cannula and thermistor for detecting respiratory events and the non-invasive sensors of PaCO₂, the end-tidal CO₂ (PetCO₂) and transcutaneous CO₂ (PtcCO₂), for detecting hypoventilation.

Methods

Prospective observational study of 327 children between 1 month and 12 years of age referred to our Sleep Unit for suspected OSA. Evaluation protocol: clinical evaluation, lateral neck X-ray, and polysomnography. In the group of children under 3 years of age, the values of obstructive respiratory events and hypoventilation obtained using the different airflow sensors (n=172) and PaCO₂ monitoring (n=103) were compared, as well as the percentage of total sleep time (TST) with interpretable signal. Concordance and diagnostic accuracy were studied.

Results

The frequency of OSA was 114 children (59.4%) and 66 children (45.5%), (p=0.001) in children under 3 years of age and in children over 3 years of age, respectively. Regarding children over 3 years of age, children under 3 years of age showed a higher presence of underweight (p=0.003), adenotonsillar hypertrophy (p=0.000) and respiratory comorbidity (p=0.000). In addition, they presented a higher proportion of severe OSA (p=0.002), a lower proportion of hypoventilation (p=0.028) and a higher arousal index (p=0.009).

In the 172 children under 3 years of age when evaluating the airflow signal, the TST with an uninterpretable signal was longer with the nasal cannula than with the thermistor (p<0.001), and

was associated with poor sensor tolerance and adenotonsillar hypertrophy. In the estimation of the obstructive apnea-hypopnea index (OAHI), the nasal cannula showed lower agreement than the thermistor with the joint use of the two sensors, lower sensitivity for detecting OSA and a lower negative predictive value. Fewer children were diagnosed with severe OSA with the nasal cannula. In 103 children when analyzing PetCO₂ and PtcCO₂ signals, TTS with uninterpretable signal was longer with the PetCO₂ than with the PtcCO₂ ($p < 0.001$), and was associated with severe adenotonsillar hypertrophy, severe OSA and lower efficiency of sleep. Hypoventilation during sleep was observed in eight children (7.8%) with PtcCO₂ but none (0.0%) with PetCO₂ ($p = 0.008$).

Conclusions

Among children with OSA under 12 years of age, the subgroup under 3 years of age more frequently presents with severe OSA, a higher prevalence of underweight, adenotonsillar hypertrophy and respiratory comorbidity. Cases of hypoventilation were more frequent among children older than 3 years.

In children under three years of age, the ability of the nasal cannula to detect obstructive events was lower than that of thermistor, and the ability of PetCO₂ to detect hypoventilation was lower than that of PtcCO₂. In both cases due to a longer recording time with a non-interpretable signal. The factors underlying this limitation were the poorer tolerance of the nasal cannula and PetCO₂ and the presence of severe adenotonsillar hypertrophy, severe OSA, and lower sleep efficiency.

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Apnea obstructiva del sueño (AOS). Relevancia creciente de la AOS en edad pediátrica

1.1.1. Definición de AOS

La apnea obstructiva del sueño (AOS) es un trastorno respiratorio durante el sueño que se caracteriza por episodios repetidos de obstrucción completa (apnea) o parcial (hipopnea) de la vía aérea superior (VAS) durante el sueño que provocan hipoxemia intermitente, cambios en la presión intratorácica y fragmentación del sueño. Estos episodios de obstrucción se producen como consecuencia de una mayor colapsabilidad de la VAS por una disfunción anatómica y/o funcional de la misma (1). El número de apneas más el número de hipopneas dividido por las horas de sueño se define como el índice de apnea e hipopnea (IAH) y, aunque actualmente se le reconocen muchas limitaciones, es el parámetro principal utilizado para establecer la presencia y la gravedad de la AOS (1).

1.1.2. Prevalencia

La evidencia acumulada en las últimas décadas en estudios realizados en adultos han confirmado que la AOS constituye un problema de salud pública de primera magnitud a nivel mundial, por su alta prevalencia y por sus consecuencias en la salud (1).

El primer gran estudio epidemiológico sobre AOS se publicó en 1993, realizado en la *Wisconsin Sleep Cohort*, y fue realizado en una muestra representativa de población adulta entre 30 y 60 años. El diagnóstico de AOS, definido como un IAH ≥ 5 , mostró una prevalencia del 24% en varones y del 9% en mujeres. En el mismo estudio, la prevalencia de AOS sintomática, asociada a somnolencia, estuvo presente en el 4% en varones y en el 2% en mujeres (2). En España, el estudio realizado entre 1993 y 1997 en una población de 30 a 70 años, la prevalencia de un IAH ≥ 5 fue del 26.2% en varones y del 28% en mujeres, y para un IAH ≥ 15 (AOS moderada-grave) del 14.2% en varones y del 7% en mujeres (3). Estudios posteriores han mostrado prevalencias de AOS incluso más elevadas, reflejando probablemente los efectos del incremento de la prevalencia de obesidad y cambios en las técnicas de registro y en los criterios de codificación recomendados por la *American Academy of Sleep Medicine*

(AASM) (4–6). Así, en un estudio posterior realizado entre 2007 y 2010 en la cohorte de Wisconsin, la prevalencia de AOS entre 30 y 70 años fue del 33.9% en varones y 17.4% en mujeres, y de AOS sintomática del 14.3% en varones y del 5% en mujeres (7). En Europa, el estudio HypnoLaus realizado en la región de Lausana, Suiza, entre 2009 y 2013, en individuos de 40 a 85 años, encontró un IAH ≥ 5 en el 83.3% de los varones y en el 60.8% de las mujeres, así como una AOS moderada-grave en el 49.7% de los varones y en el 23.4% de las mujeres (8). Éstos y otros múltiples estudios han sido recogidos en un trabajo reciente sobre la carga mundial global que representa la AOS en individuos de 30 a 60 años, estimándose que en el mundo hay 936 millones de adultos con AOS y 425 millones tienen un grado moderado-grave(9).

El reconocimiento de esta elevada prevalencia de AOS en adultos ha venido acompañado de numerosos estudios que han evidenciado su gran impacto en la salud. Se ha demostrado que la AOS produce un deterioro de la calidad de vida y se asocia a excesiva somnolencia diurna, hipertensión arterial y al desarrollo de enfermedades cardio y cerebrovasculares y metabólicas, así como un incremento del riesgo de accidentes de tráfico, laborales y domésticos y de la mortalidad (10–12).

Todo este interés sobre la relevancia de la AOS en el adulto no se vio acompañado inicialmente por un interés similar centrado en pacientes de edad pediátrica. Aunque la AOS puede estar presente a lo largo de toda la vida, desde el recién nacido hasta el anciano, en el niño ha recibido poca atención hasta hace relativamente poco tiempo. A finales del siglo XIX ya se había publicado la primera descripción clínica compatible con AOS en el niño (13): *“The stupid looking lazy child who frequently suffers from headache at school, breathes through his mouth instead of his nose, snores and is restless at night, and wakes up with a dry mouth in the morning, is well worthy of the solicitous attention of the school medical officer”*. Sin embargo no es hasta 1976 cuando Guilleminault y cols. (14) publicaron la primera serie de casos de 8 niños con AOS: *“Excessive daytime sleepiness, decrease in school performance, abnormal daytime behavior, recent enuresis, morning headache, abnormal weight, and progressive development of hypertension should suggest the possibility of a sleep apnea syndrome when any of these symptoms is associated with loud snoring interrupted by pauses during sleep”*.

Desde estas primeras descripciones, y en especial a lo largo de los últimos 20 años, la atención creciente a todos los aspectos de la AOS en los niños se ve reflejada en el aumento constante en el número de publicaciones alcanzando más de 500 en 2021. Todo ello ha llevado a

reconocer que la AOS en el niño también es una condición médica frecuente, que da lugar a complicaciones potencialmente graves si no se trata y que tiene unas características propias diferentes a la AOS del adulto en lo referente a presentación clínica, etiología, diagnóstico y tratamiento.

El conocimiento de la prevalencia de la AOS en población general en edad pediátrica ha seguido un curso paralelo a la AOS en el adulto, con unos primeros estudios en los años 90 del siglo pasado y una posterior eclosión de estudios realizados en años posteriores. A diferencia del adulto, estos estudios presentan una aproximación diagnóstica diversa con metodologías no siempre validadas, así como unos puntos de corte del IAH no homogéneos. Así, Lumeng y cols. (15), en un metaanálisis en 2008 de estudios realizados en muestras amplias de población general pediátrica identificó 48 estudios relevantes. Entre éstos solo 13 estudios (16–28) realizaron una prueba diagnóstica para establecer la presencia de AOS (polisomnografía convencional (PSG), PSG domiciliaria, poligrafía respiratoria hospitalaria o domiciliaria y pulsioximetría domiciliaria). De estos 13 estudios, 9 (16–18,21–25,28) utilizaron el IAH con unos puntos de corte que variaban entre 1 y 10, y asimismo el criterio de hipopnea usado era variable; un artículo (20) utilizó el índice de alteración respiratoria (IAR) con un punto de corte de 10, dos artículos (19,26) el índice de desaturación de oxígeno (IDO) y un artículo (27) una combinación de criterio de oxigenación y observación de vídeo. Solo en 3 estudios (16,17,21) se utilizó la definición de AOS aceptada hoy por consenso por la AASM, es decir, un IAH ≥ 1 (1).

Las muestras estudiadas en los 13 estudios oscilaban entre 100 (20) y 5.728 (23) niños de diferentes países (Estados Unidos (22–24), Italia (25,26), Reino Unido (27), Grecia (28), Turquía (18) , Tailandia (16,21), Singapur (17), Islandia (19) y España (20)). La mayoría de los estudios incluyeron solo niños en edad escolar, entre 3 y 12 años, con tan solo 2 estudios (19,28) que comprendían lactantes (<1 año), 3 estudios (19,22,28) a niños de 2 años, y 4 estudios (16,20,22,28) adolescentes.

Globalmente, estos estudios mostraron una prevalencia estimada de AOS en niños con un rango amplio comprendido entre el 0.1 y el 13%, aunque la mayoría sugería una prevalencia de 1-4%.

Posteriormente a este metaanálisis, Bixler y cols. (29) en 2009, incluyeron a 5.740 niños de edades comprendidas entre los 5 y 12 años de 18 escuelas públicas de Pensilvania, de los cuales 700 niños fueron estudiados mediante PSG. La prevalencia de AOS leve, definida por

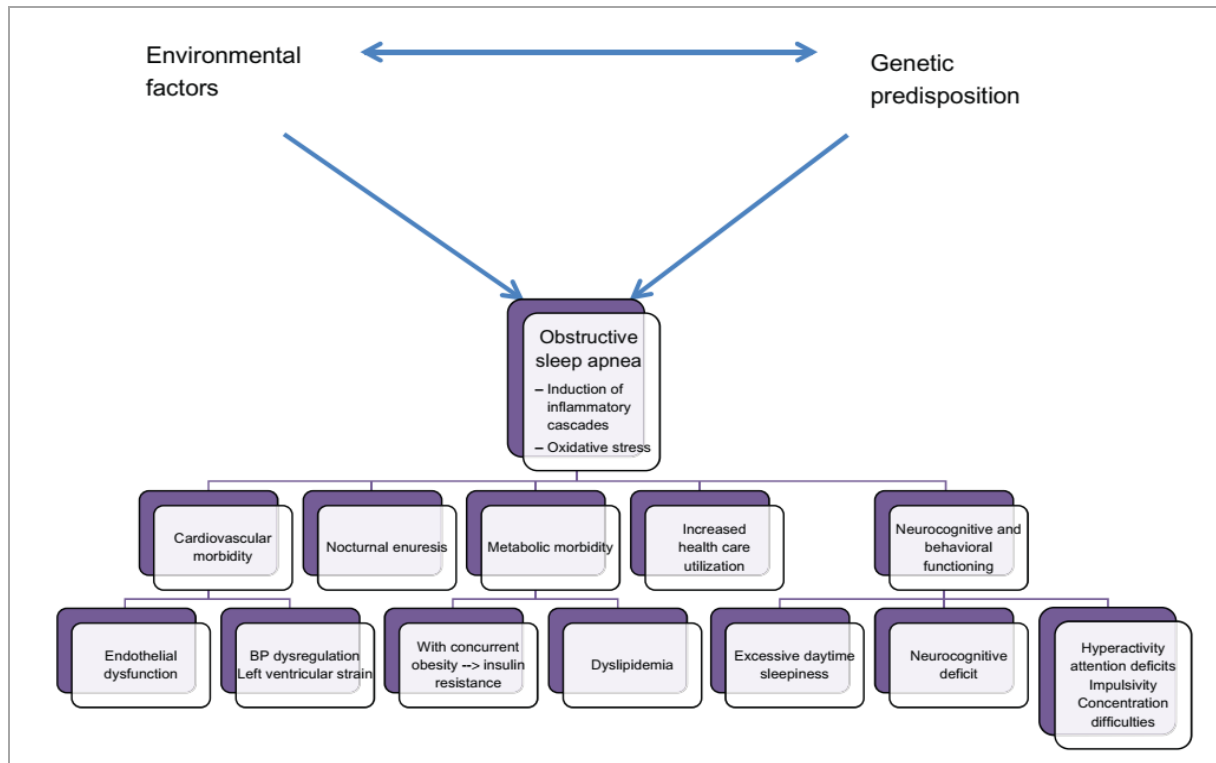
un IAH ≥ 1 - < 5 , fue del 25.0% (intervalo de confianza (IC 95% 21.9-28.3) y de AOS moderada-grave, definida por un IAH ≥ 5 , fue del 1.2% (IC 95% 0.6-2.2). Este incremento en la prevalencia con respecto a estudios previos lo atribuyeron a la gran proporción de niños prematuros y afroamericanos incluidos. En otro trabajo, Li y cols. (30) en 2010, estudiaron 6.447 niños de 76 colegios de primaria en Hong Kong, de entre 5 y 13 años, realizando PSG en 619 niños. Encontraron una prevalencia de AOS, definida por un IAH ≥ 1 con síntomas (ronquido habitual más al menos un síntoma de AOS adicional), del 4.8% para la población estudiada, siendo 5.8% en los niños varones y 3.8% en las niñas. Si solo se consideraba el IAH ≥ 1 , sin tener en cuenta síntomas, la prevalencia para toda la muestra fue del 40.3%, y del 51.7% y 28.9% para niños y niñas, respectivamente. Para otros puntos de corte, IAH ≥ 5 , la prevalencia de AOS para la población pediátrica total fue del 7.4%, y del 9.1% y 5.7% para niños y niñas, respectivamente.

En resumen, aunque con metodologías menos homogéneas que en el adulto, múltiples estudios han venido a confirmar que la AOS en la edad infantil es una entidad frecuente y en muchas ocasiones oligosintomática. Como aspecto relevante cabe destacar la escasa presencia de estudios que recojan niños en el rango de edad objeto de nuestro trabajo.

1.2. Consecuencias clínicas

Durante estas dos últimas décadas se han producido importantes avances en el conocimiento de la morbilidad asociada a la AOS en los niños. Las consecuencias inmediatas de la obstrucción de la VAS durante el sueño, tanto en adultos como en niños, son la hipoxia intermitente, la fragmentación del sueño y los cambios en la presión intratorácica. Esto genera una serie de mecanismos intermedios como son una producción elevada de radicales libres de oxígeno (estrés oxidativo) que actúan como mediadores de citoquinas pro-inflamatorias con un consecuente estado de inflamación sistémica (31), una disfunción autonómica con una mayor activación del sistema simpático (32,33), una disfunción endotelial y un estado de hipercoagulabilidad (34,35). Todo ello hace que la AOS en los niños también se asocie con importante morbilidad y afectación de diferentes órganos y sistemas, así como con un deterioro de la calidad de vida (36) (Figura 1).

Figura 1. Comorbilidad de la AOS en niños.



Abreviaciones: BP, *blood pressure*, presión arterial; OSA, *obstructive sleep apnea*, apnea obstructiva del sueño. Tan HL y cols. 'Nature and Science of Sleep 2013 5 109-123' Originally published by and used with permission from Dove Medical Press Ltd. (37)

1.2.1. Consecuencias cardiovasculares

Es bien conocido que la AOS en adultos es un factor de riesgo para hipertensión arterial, coronariopatía y accidente cerebrovascular, y cada vez hay más evidencia de que la AOS también tiene un impacto significativo en el sistema cardiovascular en los niños.

1.2.1.1. Hipertensión arterial

La relación potencial entre hipertensión arterial y AOS en los niños y adolescentes fue reportada por primera vez en el clásico trabajo de Guilleminault y cols. (14) en 1976, encontrando cifras elevadas de presión arterial en 5 de los 8 niños con AOS. En 1998 Marcus y cols. (38) estudiaron una cohorte de niños referidos a una unidad de sueño en el que comparaban 26 niños roncadores simples con 41 niños con AOS, y objetivaron que los niños

con AOS presentaban hipertensión arterial diastólica aún controlando factores confusores como la obesidad, además de una correlación positiva entre presión arterial sistólica y presión arterial diastólica y la gravedad de la AOS. Posteriormente, el estudio TuCASA (*Tucson Children's Assessment of Sleep Apnea study*) (39), primer estudio poblacional con una muestra de 239 niños de 6 a 11 años, encontró que la elevación de la presión arterial sistólica diurna se asoció con AOS (odds ratio (OR) 4.57, IC 95% 1.21-17.3), mientras que la elevación de la presión arterial diastólica se asoció tanto a AOS (OR 4.75, IC 95% 1.22-18.5) como a obesidad (OR 4.57, IC 95% 1.36-15.4). También Kwok y cols. (40) encontraron que la AOS se asociaba a hipertensión arterial (OR 3.5, IC 95% 2.01-4.93), destacando la inclusión de niños con un grado de AOS más grave (IAH >5).

En el reciente metaanálisis publicado por Ai y cols. (41) en 2022, incluyeron 12 estudios transversales (42–53) y 2 estudios longitudinales (54,55), uno de ellos con un tiempo de seguimiento de 10 años y el otro de 7.4 años. La muestra total era de 3.081 niños, entre 3 y 17 años, 5 estudios realizados en Estados Unidos, 4 en China, 4 en Australia y 1 en Grecia. Los estudios transversales mostraron que las cifras de presión arterial sistólica tanto diurnas como nocturnas estaban significativamente más elevadas en el grupo de AOS leve (diurnas: media 0.98 mmHg, IC 95% 0.73-1.22 y nocturnas: media 4.44 mmHg, IC 95% 2.55-6.63) y AOS moderada-grave (diurnas: media 4.93 mmHg, IC 95% 1.30-8.57 y nocturnas: media 7.66 mmHg, IC 95% 6.29-9.03) en comparación con los controles sanos. De igual forma, las cifras de presión arterial diastólica diurnas y nocturnas también se encontraron elevadas en el grupo de AOS moderada-grave (diurnas: media 3.10 mmHg, IC 95% 1.36-4.84 y nocturnas: media 3.80 mmHg, IC 95% 2.41-5.19), mientras que en el grupo de AOS leve solo se encontraron elevadas durante el sueño (diurnas: media 0.98 mmHg, IC 95% -0.08-2.05 y nocturnas: media 3.01 mmHg, IC 95% 0.45-5.57) en comparación con los controles sanos. Contrariamente, los estudios de cohortes orientan a que solo la AOS moderada-grave (IAH \geq 5) se asocia con un riesgo futuro para presión arterial sistólica elevada en el seguimiento longitudinal. Este metaanálisis también destacó que el registro de monitorización ambulatoria durante 24 horas de la presión arterial (MAPA) era el método de medida de presión arterial que proporcionaba los resultados más consistentes para respaldar los efectos adversos de la AOS moderada-grave.

Como consecuencia de estos estudios, la posición más establecida en la actualidad viene recogida en el documento "*Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and adolescents*" desarrollado por el subcomité de despistaje y

manejo de la presión arterial elevada en niños, de la *American Academy of Pediatrics* (AAP) y respaldada por la *American Heart Association*, que recomienda que en todo niño con hipertensión arterial se realice despistaje de AOS mediante datos clínicos y estudio de PSG (56).

1.2.1.2. Hipertensión pulmonar

Guilleminault y cols. (14,57) también describieron la hipertensión pulmonar asociada a fallo ventricular derecho en la AOS infantil. Las desaturaciones de oxígeno durante el sueño inducen vasoconstricción pulmonar, que puede conducir a una elevación de la presión sobre la arteria pulmonar, que de forma persistente puede provocar hipertensión pulmonar y cor pulmonale.

La prevalencia exacta de la presencia de hipertensión pulmonar en niños con AOS se desconoce, debido principalmente a las diferencias metodológicas, como muestras pequeñas, reportes de casos, ausencia de estudios de sueño, y puntos de corte diagnósticos variables para AOS y para hipertensión pulmonar, así como la coexistencia de obesidad y otras comorbilidades potencialmente implicadas en el desarrollo de hipertensión pulmonar. Burns y cols. (58) en un estudio retrospectivo de 2.020 niños con AOS, encontraron una prevalencia de hipertensión pulmonar del 1.8%, sin embargo la mayoría de los que tenían hipertensión pulmonar tenían una cardiopatía congénita conocida. En otro trabajo, Teplitzky y cols. (59) no encontraron ningún caso de hipertensión pulmonar en una cohorte de niños con AOS grave al realizar despistaje de hipertensión pulmonar previo a la adenoamigdalectomía. Por otro lado, Maloney y cols. (60) en un estudio retrospectivo de 318 niños (2-17 años) con AOS grave (IAH >10) y sin comorbilidad neurológica, genética ni cardiopatía congénita, realizaron un ecocardiograma durante el año de la PSG diagnóstica y encontraron una prevalencia de hipertensión pulmonar del 8.2%. Esto representa una prevalencia 2-4 veces superior a lo publicado previamente, hecho que podría ser secundario al punto de corte de 20 mmHg de presión arterial pulmonar utilizado para definir hipertensión arterial, en lugar de 25 mmHg en los otros estudios, así como la población incluida con aproximadamente dos tercios con condiciones médicas comórbidas, presencia de factores de riesgo para hipertensión pulmonar y a una mayor edad de los niños (mediana 9.6 años, rango intercuartil (RIC) 5.2-14.2).

La presencia de hipertensión pulmonar en niños y adolescentes con AOS parece estar más relacionada con la gravedad y duración de la hipoxemia, la presencia de hipercapnia y la presencia de acidosis (61,62).

Por este motivo, las guías clínicas actuales de hipertensión pulmonar en los niños de la *American Heart Association* y la *American Thoracic Society*, recomiendan que en aquellos niños con hipertensión pulmonar sin causas primarias conocidas como enfermedad pulmonar o enfermedad cardíaca congénita, debería realizarse un estudio de sueño para AOS, así como que en los niños afectados de AOS grave se realice un ecocardiograma (63).

1.2.1.3. Cambios estructurales del ventrículo izquierdo y derecho

Varios estudios han mostrado la asociación de la AOS en niños con cambios estructurales cardíacos de forma independiente a la coexistencia de obesidad e hipertensión arterial.

En un estudio transversal que evaluó el efecto de la AOS sobre la masa del ventrículo izquierdo en adolescentes con sobrepeso/obesidad determinó que los niños con AOS tenían más probabilidad de tener hipertrofia de ventrículo izquierdo (85.7% frente a 59.4%, $p=0.047$) (64). Además, este mismo estudio determinó que la AOS se asoció con una probabilidad 4 veces mayor de hipertrofia de ventrículo izquierdo (IC 95% 1.15–14.65, $p=0.030$) después de ajustar por edad, sexo, raza y obesidad. El riesgo de hipertrofia de ventrículo izquierdo en adolescentes con AOS grave (definido por IAH >10) fue aún mayor, con un incremento de la probabilidad de 14:1 (IC 95% 1.14–172.64, $p=0.039$) (64). Amin y cols. (65) encontraron resultados similares, de manera que la AOS se asoció con un aumento de al menos 11 veces en el riesgo de hipertrofia de ventrículo izquierdo en niños ($p<0.05$), una asociación que no se demostró en niños y adolescentes con roncopatía simple.

Las dimensiones del ventrículo derecho también pueden verse afectadas negativamente por la presencia de AOS en los niños y adolescentes. Un IAH >10 se asocia significativamente con un tamaño del ventrículo derecho por encima del percentil 95 (OR 6.7, IC 95% 1.4-32, $p<0.05$) (65). Los estudios que han medido por ecocardiograma la función sistólica del ventrículo derecho encuentran que en los niños con AOS está disminuida (66), especialmente en presencia de trastornos complejos como el síndrome de Down, la distrofia muscular de Duchenne y la mucopolisacaridosis (61,62,67).

1.2.1.4. Impacto del tratamiento de la AOS

Diversos estudios han puesto de manifiesto la potencial reversibilidad de estos problemas cardiovasculares mediante el adecuado tratamiento de la AOS. Una revisión sistemática que

incluyó 14 estudios, con un total de 418 niños de 2 a 10 años, reportó una mejoría de los parámetros cardiovasculares y de los síntomas de AOS después de la cirugía adenoamigdalár (68). De los 14 estudios, 3 estudios mostraron mejoría en la presión arterial, 6 mejoría en la presión pulmonar media, 7 en los hallazgos ecocardiográficos y 1 mostró una disminución en la variabilidad de la frecuencia cardíaca después de la cirugía. De forma similar, la presencia de cor pulmonale una vez desarrollado en niños con AOS también podría revertirse mediante la adenoamigdalectomía (62).

En un estudio prospectivo posterior se examinó la reversibilidad de las alteraciones cardíacas funcionales y estructurales precoces en niños con AOS después del tratamiento con adenoamigdalectomía (69). Incluyeron 112 niños con AOS y 114 controles sanos, de 5 a 13 años. Los autores objetivaron una función diastólica reducida en los niños con AOS y su mejoría posterior tras la intervención quirúrgica. Asimismo en un estudio prospectivo a 15 años de seguimiento, un 42.4% de los niños y adolescentes con AOS recibieron tratamiento con dispositivo de presión positiva continua en la VAS (CPAP) (n=47) o bien cirugía orofaríngea (n=3.716), principalmente la adenoamigdalectomía, sin encontrar en ninguno de ellos complicaciones cardiovasculares (70).

1.2.2. Consecuencias neurocognitivas y conductuales

La evidencia que apoya la relación entre AOS y consecuencias neurocognitivas y conductuales en los niños es consistente, basada en estudios de metaanálisis, revisiones sistemáticas, estudios clínicos y de laboratorio, replicados en un amplio rango de edades, razas y en diferentes países (71). Esta posible relación aparecía en las primeras descripciones de William Hill (13) al describir los niños con síntomas de AOS como “*stupid looking lazy child*”. Cuando la AOS en los niños resurgió en la década de los 70, Guilleminault y cols. (14) nuevamente destacaron las dificultades académicas y conductuales en su serie de casos de niños con AOS con “*excessive daytime sleepiness, decrease in school performance and abnormal daytime behavior*”, y a partir de los años 90 el interés de los efectos de la AOS a nivel neurocognitivo y conductual en los niños se aceleró de forma clara.

Así, Gozal y cols. (72) en 1998, evaluaron en un estudio pionero una cohorte de niños de 6 a 8 años con un rendimiento académico por debajo del percentil 10 de su clase, objetivando una mayor prevalencia de AOS, de hasta el 18%, en comparación con los niños de mayor grado académico, con una mejora significativa en las dificultades académicas tras el tratamiento

mediante adenoamigdalectomía. Posteriormente, otros estudios realizados en otras partes del mundo han mostrado resultados similares (73–78).

Por otro lado, Owens y cols. (79) también en 1998, al estudiar una serie de 152 niños de 2 a 12 años remitidos por problemas de sueño, encontraron que los padres de los niños con AOS reportaban más problemas de conducta externalizadas (agresividad, oposicionismo, irritabilidad) en sus hijos, así como más excesiva somnolencia diurna. A partir de entonces, diferentes estudios se han enfocado en la asociación entre AOS y conducta inatenta/hiperactiva (síntomatología tipo trastorno por déficit de atención con/sin hiperactividad, TDAH-*like*) (80–84).

A lo largo de las dos últimas décadas, se han publicado varios metaanálisis que han analizado la asociación entre AOS y funcionamiento neurocognitivo y conductual en los niños. En 2006, Dean W. Beebe (85) analizó 61 estudios, concluyendo en una fuerte evidencia que apoyaba la asociación entre AOS y un déficit en la regulación de la conducta y de las emociones, en el rendimiento académico, en la atención sostenida y atención selectiva, así como en el estado de alerta. En cambio la asociación fue mínima con las habilidades de lenguaje expresivo, la percepción visual y la memoria de trabajo, y los hallazgos fueron insuficientes para sacar conclusiones sobre la inteligencia, la memoria y algunos aspectos del funcionamiento ejecutivo. De los 61 estudios incluidos en este metaanálisis, 10 incluyeron niños a partir de 2 años y tan solo uno desde recién nacidos (85). En 2014, Sedky y cols. (86) evaluaron 18 estudios sobre la asociación entre AOS y sintomatología TDAH-*like*, y observaron un efecto moderado en la relación AOS - TDAH-*like* que sugería que los cuadros más leves de AOS (estimado por el IAH) eran los que más se relacionaban con síntomas TDAH-*like*. La mayoría de estudios incluyeron niños entre los 4 y los 18 años, y tan solo dos estudios niños mayores de 2 años. Además, evaluaron el efecto de la adenoamigdalectomía sobre los síntomas TDAH-*like*, con una relación también moderada. En 2015, Galland y cols. (87) en otro metaanálisis encontraron que la AOS en niños entre 5 y 17 años se asociaba significativamente con un rendimiento académico más bajo en dominios específicos relacionados con el lenguaje, matemáticas y ciencias, así como con un deficiente progreso y problemas de aprendizaje. En 2016, Mietchen y cols. (88) en un metaanálisis de funciones ejecutivas separadas en cinco dominios en niños con AOS de 5 a 17 años sugirió un peor rendimiento en la fluidez según medidas neuropsicológicas objetivas, sin diferencias asociadas con la gravedad de la AOS. Además, los resultados de los cuestionarios sugirieron una disfunción en otros tres dominios ejecutivos medidos, la inhibición, la memoria de trabajo y la flexibilidad.

Los estudios de resonancia magnética cerebral han identificado cambios a nivel de estructura y función cerebral en los niños con AOS (89,90). Presentan un menor volumen en varias áreas de sustancia gris principalmente de hemisferio izquierdo (región frontal superior, frontal medial rostral y frontal medial caudal) y en sustancia blanca de ambos hemisferios (lóbulo frontal, parietal y occipital), así como un aumento del grosor cortical en el giro precentral (circunvolución prerolándica del lóbulo frontal) de ambos hemisferios, en la corteza insular media y posterior de ambos hemisferios y en la corteza insular anterior de hemisferio derecho, cuando se han estudiado niños con AOS con una media de edad de 10 años (89). La RM cerebral funcional ha mostrado diferencias en la actividad en ciertas regiones cerebrales en niños con AOS de 4 a 14 años comparado con controles sanos, correlacionándose con peores resultados en las medidas neurocognitivas, como son las funciones ejecutivas, la atención y la memoria a corto plazo (90).

El estudio *Childhood Adenotonsillectomy Trial*, CHAT study (91), es el único estudio multicéntrico controlado y aleatorizado de AOS en niños hasta la fecha, que incluyó 464 niños entre 5 y 9 años que fueron seguidos durante 7 meses tras la adenoamigdalectomía realizada por AOS. En este estudio compararon el impacto de la cirugía precoz con la estrategia de actitud expectante. Aunque los valores de la PSG se normalizaron en un 79% de los niños tratados mediante adenoamigdalectomía, no se encontraron mejorías significativas en los resultados de las medidas neuropsicológicas y solo se encontraron diferencias significativas en la reducción de los síntomas respiratorios, en la conducta y en la calidad de vida (91). Estos hallazgos pudieron estar afectados por la exclusión de los casos más graves de AOS por razones éticas, el estudio no incluyó niños de edad preescolar y el período de seguimiento fue corto. Otro análisis posterior sobre esta cohorte del estudio CHAT, evidencia que la gravedad de la AOS (medida por IAH) no predice el riesgo de morbilidad neurocognitiva (92). Por último, en un reciente estudio de 20 años de seguimiento mediante entrevista telefónica a adultos que habían sido diagnosticados de AOS durante la infancia, detectó un menor grado académico en los que habían sido diagnosticados de AOS grave (93). Así, las secuelas a largo plazo de la AOS durante la infancia parecen estar presentes y ser relevantes incluso después del tratamiento.

En resumen, la evidencia disponible orienta a un impacto de la AOS infantil sobre el área neurocognitiva y conductual. Sin embargo, hay que resaltar que estos estudios, centrados en el rendimiento escolar en su mayoría, incluyeron muy pocos niños con edad inferior a 3 años.

1.2.3. Somnolencia diurna

Clásicamente la reducción de la cantidad de sueño, como la interrupción del sueño debido a la AOS, se ha asociado a excesiva somnolencia diurna (1,94). Sin embargo, los niños con AOS generalmente no se presentan con esta sintomatología a diferencia de los adultos. En el niño la excesiva somnolencia diurna puede manifestarse como un amplio espectro de síntomas, no únicamente como la capacidad para quedarse dormido en situaciones como viajando en coche o durante las clases, sino que en ocasiones puede manifestarse con una conducta de irritabilidad, hiperactividad e inatención (95). Los primeros trabajos que evaluaron síntomas de AOS en niños frente a controles mediante cuestionarios, encontraron una frecuencia de excesiva somnolencia diurna del 33% en niños con AOS frente al 9% en controles (96). En trabajos posteriores la excesiva somnolencia diurna en los niños con AOS no suele ser un síntoma prominente, siendo referida por un 7% de los padres, y evidenciándose en un 13-20% de los niños con AOS mediante pruebas objetivas como el test de latencias múltiples de sueño, siendo característica la presencia de latencias más acortadas pero no marcadamente patológicas (latencia media de sueño de 20 ± 7 minutos) y observando también como esta somnolencia diurna era más llamativa en aquellos niños con obesidad y con un grado grave de AOS (95,97,98).

Como ocurriría con la repercusión neurocognitiva y conductual comentada anteriormente, disponemos de muy pocas observaciones de esta repercusión sintomática en niños menores de 3 años.

1.2.4. Consecuencias metabólicas

La AOS en los niños clásicamente se ha relacionado con la hipertrofia adenoamigdal y se ha asociado con alteración del crecimiento y de la ganancia ponderal, incluso con retraso del crecimiento en las formas más graves de AOS, como se objetivó en las primeras series de niños con AOS (99,100). Sin embargo, la actual epidemia de la obesidad en la población pediátrica ha conducido a que la AOS en los niños cada vez sea más parecida a la de los adultos con sobrepeso u obesidad.

Los mecanismos fisiopatológicos propuestos para explicar el fallo en el crecimiento en la AOS son el incremento del gasto energético debido al aumento del trabajo respiratorio durante el sueño, la ingesta menor de calorías debido a la disfagia, y la disminución de la secreción

nocturna de la hormona de crecimiento y de los valores de factor de crecimiento insulínico tipo 1 o somatomedina C (IGF-1) (101,102). Diferentes estudios han evidenciado que el tratamiento con adenoamigdalectomía disminuye el gasto energético durante el sueño acompañado de un aumento del peso (100), así como de los valores de IGF-1 (101,103).

Por otro lado, la asociación entre AOS y síndrome metabólico que incluye dislipidemia, resistencia a la insulina, hipertensión arterial y obesidad se ha evaluado principalmente en adultos, y los estudios realizados en niños y adolescentes muestran resultados contradictorios (104–110). La importante heterogeneidad en el diseño de estos trabajos, así como en las poblaciones estudiadas podría explicar la discrepancia de estos resultados, sin embargo permiten identificar algunas conclusiones.

En los niños, los trabajos realizados hasta ahora sugieren que el sueño insuficiente causado por la AOS puede provocar alteraciones metabólicas, incluida la resistencia a la insulina. Redline y cols. (104) en un estudio poblacional de 270 adolescentes, demostraron que después de ajustar por edad, raza, sexo y estado pretérmino, aquellos adolescentes con AOS tenían un aumento del riesgo de hasta 6.5 veces de síndrome metabólico, comparado con aquellos sin AOS. En otro estudio, la gravedad de la AOS en niños de 2 a 12 años se asoció con un aumento de la insulina en ayunas, la glucosa en sangre y el *Homeostasis Model Assesment* (HOMA) (indicador de resistencia a la insulina) incluso después de controlar la edad y la puntuación z del IMC (111).

La mayoría de los estudios que incluyen únicamente niños obesos han encontrado que la AOS tiene un efecto significativo en el metabolismo de la glucosa (108,110–112). De la Eva y cols. (110) en una población de niños obesos, entre 6 y 16 años, encontraron una asociación significativa entre los niveles de insulina, IAH, índice de arousal y tiempo de desaturación, objetivando también que igual que en los adultos cuando la obesidad y la AOS coinciden en los niños el riesgo de síndrome metabólico es aún mayor. Patinkin y cols. (108) en su metaanálisis que incluyó 10 estudios en adolescentes con obesidad, encontraron que la AOS se asociaba con un mayor riesgo de dislipidemia, resistencia a la insulina e hipertensión. Aunque la obesidad conducía a un mayor riesgo metabólico, la AOS parecía aumentar de forma independiente el deterioro metabólico.

Kaditis y cols. (107) estudiaron niños de 2 a 13 años sin obesidad en los que la gravedad de la AOS no resultó un factor predictivo de resistencia a la insulina o de valores del índice HOMA

destacando la correlación con IMC y concluyendo que la gravedad de la AOS en los niños no obesos no es un predictor de niveles de insulina o del índice HOMA. Estos hallazgos vienen a sugerir que la AOS podría suponer un mayor efecto perjudicial en población infantil obesa, por la potenciación de ambos efectos en las alteraciones metabólicas.

Gozal y cols. (113) estudiaron la presencia de alteraciones metabólicas en niños con AOS con obesidad y sin obesidad y su respuesta a los 6-12 meses tras la adenoamigdalectomía. Se incluyeron 62 niños con AOS (37 obesos) de 3 a 12 años. Ambos grupos mejoraron su perfil lipídico, proteína c reactiva (PCR) y apolipoproteína tras la cirugía, aunque solo el grupo de niños obesos presentaron una mejoría en cuanto a valores de insulina o resistencia a la insulina. Se postula que la AOS parece deteriorar el perfil lipídico y contribuir a la inflamación sistémica de forma independiente al IMC.

Nuevamente, como en estudios anteriores sobre la comorbilidad en edad pediátrica, estos estudios de la asociación de la AOS con patología metabólica han incluido principalmente niños mayores y adolescentes, y han aportado escasos datos en pacientes con edad inferior a 3 años.

1.3. Fenotipos

La AOS en el niño se caracteriza clínicamente por la presencia de ronquido o respiración ruidosa, pausas respiratorias intermitentes, sueño inquieto, enuresis, irritabilidad, hiperactividad, problemas conductuales y del aprendizaje y, menos frecuentemente, excesiva somnolencia diurna. Aunque clásicamente descrita como una entidad clínica uniforme, en los últimos años se ha evidenciado la presencia de dos fenotipos de AOS infantil con diferentes manifestaciones clínicas y pautas de tratamiento. Los factores principales favorecedores del colapso de la VAS durante el sueño sería la hipertrofia adenoamigdalar, en el fenotipo I, y la obesidad en el fenotipo II (22,114–116).

1.3.1. AOS tipo I

La AOS tipo I se asocia a una marcada hipertrofia adenoamigdalar en ausencia de obesidad. El tamaño de amígdalas y adenoides aumenta desde el nacimiento hasta aproximadamente los 12 años, alcanzando su pico de mayor crecimiento con respecto al resto de estructuras de la VAS entre los 3 y 6 años, motivo por el cual este grupo de edad es uno de los más susceptibles

al desarrollo de AOS en la infancia (117–119). La hipertrofia adenoamigdalar contribuye a la reducción del área retro-palatina, que será el lugar de obstrucción durante el sueño más frecuente (120). Factores que aumenten dicho tamaño adenoamigdalar como las infecciones de repetición de la VAS, la rinitis y el asma pueden favorecer su asociación con AOS (121–123), encontrándose una asociación entre el tamaño adenoamigdalar y el IAH, en especial en los niños preescolares (<6 años) en comparación con los niños escolares (124–126).

En este fenotipo de AOS infantil, la hipertrofia adenoamigdalar causa una respiración nasal parcialmente o completamente obstruida y esto conduce a una respiración por la boca. A la larga estos niños pueden presentar una “*facies adenoidea*” (127) caracterizada por un desarrollo anormal de la estructura ósea maxilofacial, con un arco dental superior estrecho, paladar arqueado alto u ojival, protrusión anterior de los incisivos superiores, incisivos mandibulares retropuestos, maloclusión dental de clase 2 o 3, hueso hioides retroposicionado, posición más baja de la mandíbula y altura facial anterior aumentada (128). Además, no presentan predominio de sexo y tienen un normopeso (129).

En la tabla 1 se muestra las principales características clínicas de la AOS tipo I, en la que destaca que en estos niños la excesiva somnolencia diurna es relativamente infrecuente cuando se evalúa por medidas objetivas (test de latencias múltiples de sueño), sin embargo presentan alteración de la atención e hiperactividad (95,97).

1.3.2. AOS tipo II

La AOS tipo II, por el contrario, se relaciona principalmente con la obesidad, con un tamaño adenoamigdalar moderado o incluso leve (119). El rápido incremento en las últimas décadas de la prevalencia de la obesidad infantil ha provocado un cambio de las características demográficas y antropométricas del niño referido a la unidad de sueño para evaluación de AOS. En España el Estudio de Vigilancia del Crecimiento, Alimentación, Actividad Física, Desarrollo Infantil y Obesidad (ALADINO) del 2015, estudio transversal de una muestra representativa de 10.899 escolares de 6 a 9 años, alineado con la iniciativa *Childhood Obesity Surveillance Initiative* (COSI) de la Organización Mundial de la Salud (OMS), identificó una prevalencia de obesidad del 18.1% (130). En la década de los 90 menos del 15% de los niños que eran remitidos a una unidad de sueño por sospecha clínica de AOS presentaban obesidad, mientras que al inicio de este siglo, el porcentaje de niños obesos había aumentado al 50% (131).

Como en el adulto, el niño con obesidad tiene un riesgo aumentado para desarrollar AOS y su gravedad es proporcional al grado de obesidad. Redline y cols. (22) en un estudio caso-control al estudiar los factores de riesgo asociados a AOS en niños de 2 a 18 años, encontraron que los niños obesos (definidos por un IMC >28) tenían de cuatro a cinco veces más probabilidades de tener AOS, y que por cada aumento de 1 kg/m² en el IMC por encima del percentil 50 (ajustado por sexo y edad), el riesgo de presentar AOS aumentaba en un 12%. Verhulst y cols. (132) en 2007 analizaron los estudios publicados hasta ese momento reportando una prevalencia del 13-59% de AOS en un total de 269 niños obesos con una media de edad entre 8.6 y 11.2 años, en comparación con una prevalencia del 1-2% en niños normopeso. Un estudio de 2012 evaluó la gravedad de la AOS en 197 niños divididos en cuatro grupos: bajo peso, peso normal, sobrepeso y obesidad, encontrando las puntuaciones más altas de IAH en el grupo de niños con obesidad (133). Estos datos fueron posteriormente replicados en una muestra de 451 niños de 2 a 13 años (134). En nuestro país, el estudio prospectivo NANOS, realizado en niños obesos de la población general de edades entre 3 a 14 años, mostró una prevalencia de AOS entre el 21.5% y el 39.5% (según el punto de corte de IAH utilizado) (135).

Se ha comprobado que, de forma semejante al adulto con AOS, en estos niños obesos la escala de Mallampati puede ser un factor predictor de la presencia de AOS (119). Esta escala está basada en la visibilidad de la base de la úvula, istmo de las fauces y el paladar blando, de manera que una puntuación alta (clase IV) está asociada con una alta probabilidad de AOS. Se ha sugerido que la obesidad favorecería el colapso de la vía respiratoria por infiltración de grasa de estructuras de la VAS, así como depósito subcutáneo de la misma en la región cervical anterior (119). Por otra parte, el depósito de grasa en la zona toracoabdominal supone una sobrecarga para el sistema respiratorio, una disminución del volumen intratorácico y de la movilidad diafragmática, que acaba afectando a la ventilación, especialmente en decúbito supino (114).

En la tabla 1 se muestra las principales características clínicas de la AOS tipo II, con muchas similitudes con la AOS del adulto (114). Como en los adultos, presentan excesiva somnolencia diurna (95,97,98), de manera que a similar gravedad de AOS, los niños obesos tienen una mayor probabilidad de una latencia media de sueño <12 minutos en el TLMS de hasta 6 veces mayor que los niños normopeso (98). Además, la presencia de obesidad parece modificar la susceptibilidad de los órganos diana a la AOS (114) destacando en los parámetros metabólicos unos valores más altos de glucosa, IGF-1, insulina e índice HOMA en comparación con los niños normopeso (113,129,136).

Es de destacar que en este fenotipo de AOS infantil en niños obesos, la edad tiene un efecto determinante, haciéndose más frecuente este fenotipo a medida que el niño va haciéndose mayor. Así Kohler y cols. (137) al estudiar 234 niños de 2 a 18 años, demostraron que la asociación AOS y obesidad parece aumentar proporcionalmente con la edad, en particular a partir de los 12 años, lo que sugiere que la razón de esta correlación puede ser una disminución del tono de la VAS en niños mayores, lo que lleva a un colapso más fácil de esta VAS. Posteriormente, Kang y cols. (138) en una muestra amplia de 1842 niños de 3 a 18 años también objetivó que la AOS fue más frecuente en varones, con obesidad y adolescentes.

Los niños y adolescentes obesos no solo tienen un mayor riesgo de desarrollar AOS, sino que también obtienen un menor beneficio de la adenoamigdalectomía, primera línea de tratamiento según la AAP cuando hay hipertrofia adenoamigdalar (139). Según varios metaanálisis de estudios que examinaron la eficacia de la adenoamigdalectomía como tratamiento de la AOS en niños con obesidad, la adenoamigdalectomía reduce significativamente la gravedad de la AOS pero con tasas de AOS residual de entre el 39% y el 66%, según el criterio de curación utilizado (IAH <1 o IAH <5) (140–143). De igual manera, en nuestro país el estudio NANOS mostró que un 43.5% continuaban teniendo AOS residual (144). El único estudio aleatorizado controlado existente hasta el momento actual, el estudio *The Childhood Adenotonsillectomy Trial* (CHAT) identificó también la obesidad como un factor de riesgo de peor respuesta al tratamiento (91).

Tabla 1. Características clínicas de la AOS infantil tipo I y tipo II.

Clinical Presentation of Pediatric OSA types I and II.		
SIMILARLY FREQUENT SYMPTOMS AND FINDINGS		
SNORING		
DIFFICULTY BREATHING DURING SLEEP WITH SNORTING EPISODES		
RESTLESS SLEEP AND FREQUENT AWAKENINGS		
EXCESSIVE SWEATING		
NIGHT TERRORS		
ENURESIS		
BREATHING PAUSES REPORTED BY PARENTS		
MOUTH BREATHING AND LIMITED NASAL AIRFLOW		
CHRONIC RHINORRHEA		
FREQUENT VISITS TO PRIMARY CARE PHYSICIAN FOR RESPIRATORY-RELATED SYMPTOMS		
RETROGNATHIA		
PULMONARY HYPERTENSION AND COR PULMONALE		
	Type I	Type II
Excessive daytime sleepiness	+	++++
Weight gain	-	++
Hyperactive behavior	++++	- or +
Truncal obesity	- or +	+++
Enlarged neck circumference	- or +	+++
Enlarged Tonsils/Adenoids	++++	++
Depression and low self-esteem	+	+++
Shyness and social withdrawal	+	+++
Left ventricular hypertrophy	++	++++
Systemic hypertension	+	++++
Recurrent ear infections	+++	- or +
Insulin Resistance	-	++++
Dyslipidemia	+	++++
Elevated C-Reactive Protein	++	++++
Elevated Liver Enzymes	-	++

- : absent

- + infrequent to ++++ - very frequent

'Dayyat E y cols. Childhood obstructive sleep apnea: one or two distinct disease entities? *Sleep Medicine Clinics* 2007 2 433-444' Originally published by and used with permission from Elsevier (114).

1.4. Diagnóstico

Desde 2002 la *American Academy of Pediatrics* (AAP) estableció que en los controles rutinarios del niño sano en pediatría debería realizarse despistaje de ronquido, y una respuesta afirmativa debería seguirse de una evaluación clínica más detallada (145). Sin embargo, la historia clínica y la exploración física son pobres predictores por sí solas para establecer un diagnóstico de AOS, presentando alta sensibilidad, pero baja especificidad, con un valor predictivo positivo (VPP) de 55.8% (146–149).

Así, la AAP (139,145), la *American Academy of Sleep Medicine* (AASM) (1), la *European Respiratory Society* (ERS) Task Force members (67,150) y, en nuestro país, la Sociedad Española de Sueño (SES) (151) recomiendan que en presencia de síntomas de AOS se ha de realizar una polisomnografía convencional (PSG) en la Unidad de Sueño. La PSG es el método diagnóstico de elección para establecer la presencia y gravedad de AOS en población pediátrica, por su precisión en la identificación de las alteraciones respiratorias y cambios en la arquitectura de sueño (1,67,139,145,150,151). En 2011 un comité de expertos de la AASM realizó una revisión exhaustiva de la literatura sobre las indicaciones respiratorias de la PSG en niños (153,154), y en 2012 sobre las indicaciones no respiratorias de la PSG en niños (155).

De forma muy resumida, las indicaciones respiratorias actuales de PSG en niños son (153,154): 1/ cuando la evaluación clínica sugiere AOS (Estándar), 2/ en caso de AOS leve pre-adenomigdalectomía y persistencia de síntomas tras la cirugía (Estándar), 3/ en todos los niños con AOS moderada o grave y obesidad, anomalías craneofaciales o trastornos neurológicos (síndrome de Down, síndrome de Prader-Willi,...) tras la adenoamigdalectomía (Estándar), 4/ en caso de titulación de CPAP (Estándar), 5/ cuando hay sospecha clínica de hipoventilación alveolar central congénita, hipoventilación relacionada con enfermedades neuromusculares o deformidades de la caja torácica y en algunos casos de apnea central (Guideline), 6/ cuando hay sospecha de AOS en niños con episodio aparentemente letal (Guideline), 7/ en niños considerados para adenoamigdalectomía para el tratamiento de la AOS (Guideline), 8/ en caso de determinar si se produjeron cambios en los requerimientos de presión de CPAP como resultado del crecimiento del niño o si hay recurrencia de los síntomas bajo tratamiento (Guideline), 9/ para evaluar AOS residual tras expansión rápida del maxilar o tratamiento ortodóntico (Opción), 10/ para titulación de ventilación mecánica no invasiva (VMNI) en otros trastornos respiratorios del sueño (Opción), 11/ en niños con VMNI para ajustes de los parámetros del respirador (Opción), 12/ en niños con traqueostomía, como parte de la

evaluación previa a la decanulación (Opción), 13/ en caso de sospecha de AOS en niños con asma, fibrosis quística, hipertensión pulmonar, displasia broncopulmonar o anomalías de la pared torácica como la cifoescoliosis (Opción).

1.4.1. Polisomnografía convencional

La PSG convencional es el registro continuo y simultáneo de diferentes variables fisiológicas durante el sueño que permite evaluar la cantidad y calidad del sueño, así como la identificación de los diferentes eventos respiratorios y su repercusión cardiorespiratoria y neurofisiológica. Se realiza en un laboratorio de sueño, en un entorno adecuado, de forma vigilada por técnicos entrenados tanto en su realización como en la interpretación.

En 1968 se publicó el primer manual estandarizado que estableció los criterios para un correcto registro y estadiaje de la PSG (156). La visión adultomórfica llevó a extrapolar datos de estudios polisomnográficos en adultos a niños; sin embargo, el niño presenta una serie de manifestaciones diferentes en la PSG debido a sus características propias anatómicas y fisiológicas. Así, en el año 2007, la AASM publicó *The American Academy of Sleep Medicine (AASM) Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications (4–6)*, que supuso un gran avance en lo que respecta a las reglas, las técnicas y la terminología adecuadas para el estadiaje de la PSG, y en el que por primera vez se proporcionan reglas explícitas y específicas para la codificación de las fases de sueño, microdespertares o *arousals* y de los eventos respiratorios durante el sueño en niños y adolescentes.

1.4.1.1. Características técnicas

La AASM recomienda en su manual la monitorización de las siguientes variables neurofisiológicas y respiratorias tanto en el adulto como en el niño (4–6).

1.4.1.1.1. Variables neurofisiológicas

Para la identificación del estado de vigilia y sueño, así como para diferenciar las diferentes fases de sueño (sueño NREM 1 o N1, sueño NREM 2 o N2, sueño NREM 3 o N3 y sueño REM) es necesaria la monitorización de electroencefalograma (EEG), electrooculograma (EOG) y electromiograma (EMG) submentoniano.

1.4.1.1.2. Variables respiratorias

- **Monitorización del flujo aéreo.**

El neumotacógrafo conectado a una mascarilla proporciona la medición más precisa del flujo de aire ya que consigue la determinación cuantitativa del flujo de aire mediante un transductor de presión. Sin embargo, su uso no es viable en la PSG debido a la incomodidad para el paciente y por el efecto negativo sobre la estructura del sueño. Así, la AASM (4–6) recomienda el uso de métodos indirectos y no invasivos para la monitorización del flujo aéreo, mediante un termistor o termopar (sensor térmico oronasal) y/o cánula nasal (transductor de presión nasal).

El termistor y termopar transforman la diferencia de temperatura que se produce entre el aire inspirado a temperatura ambiente y el aire espirado que sale caliente de la vía aérea en una señal eléctrica. Su principal inconveniente es que proporcionan una señal cualitativa y sus variaciones no son proporcionales a las modificaciones en la magnitud del flujo, pero sí son útiles para detectar la ausencia del mismo. Por este motivo son los sensores de elección para la determinación de apneas y no son adecuados para la detección de hipopneas. Se colocan sobre el labio superior y recogen la señal tanto de la respiración nasal como de la boca. Su señal puede alterarse por desplazamiento del sensor durante el sueño (157,158).

La cánula nasal conectada a un transductor de presión detecta la fluctuación en la presión nasal durante la inspiración y la espiración, reflejando cambios en el flujo inspiratorio y espiratorio. Aunque es una señal cualitativa, presenta una aceptable correlación con la proporcionada por un neumotacógrafo. Además, a diferencia del termistor/termopar, aporta una excelente respuesta dinámica a las modificaciones del flujo aéreo, así como proporciona información de la morfología de la onda de flujo. La onda de flujo es redondeada cuando no existe obstrucción al flujo aéreo, mientras que cuando hay un incremento de resistencia en la VAS se observa un aplanamiento o una limitación/amputación de la onda de flujo. Por estos motivos, es el sensor de elección para la identificación de hipopneas y de limitaciones del flujo aéreo que se asocian a microdespertares o arousals (ERAM) (158–167). Se coloca como el termistor y termopar sobre el labio superior y solo recoge señal de la respiración nasal, por lo que, en caso de respiración bucal, la señal de la cánula nasal no es útil. Además, la señal de la cánula nasal está sujeta a modificaciones por cambios en la posición en la nariz, secreciones, etc.

- **Monitorización del esfuerzo respiratorio**

El registro del esfuerzo respiratorio es imprescindible para clasificar los eventos respiratorios en obstructivos (esfuerzo respiratorio continuo) o centrales (ausencia de esfuerzo respiratorio). Aunque el método de referencia es la medición de la presión esofágica mediante un catéter, lo invasivo de esta técnica hace que no se emplee en práctica clínica habitual. En su lugar, la AASM (4–6) recomienda otros métodos cualitativos o cuantitativos como son las bandas de pletismografía de inductancia torácica y abdominal.

- **Monitorización de la saturación de oxígeno**

La pulsioximetría es el método de elección para la monitorización continua y no invasiva de la saturación de oxígeno (SpO_2).

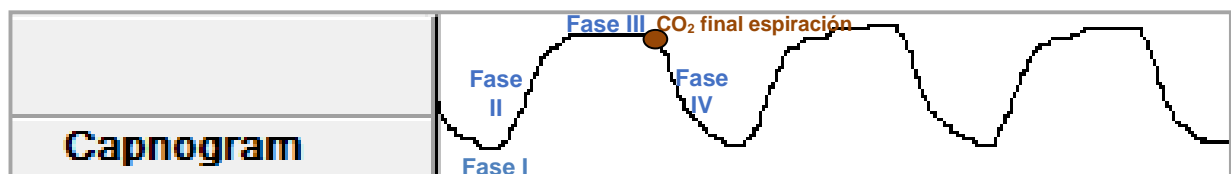
- **Monitorización de la presión arterial de dióxido de carbono ($PaCO_2$)**

La gasometría arterial es el método de referencia para el estudio de la $PaCO_2$. Sin embargo, este método no es viable durante la PSG de rutina debido a que es una técnica que requiere de personal entrenado, genera malestar e incomodidad en el niño, con un efecto negativo sobre la arquitectura del sueño y permite únicamente mediciones intermitentes. Por estos motivos, la AASM (4–6) recomienda el uso de métodos indirectos y no invasivos mediante la medición de CO_2 espirado o end-tidal ($PetCO_2$) y de CO_2 transcutáneo ($PtcCO_2$).

El $PetCO_2$ consiste en la medición continua de la fracción de CO_2 en el aire espirado, mediante una cánula nasal que lleva el aire espirado desde la nariz al dispositivo de capnografía. Se basa en la capacidad de esta molécula de absorber luz infrarroja proporcionalmente a su concentración. Se representa como un número (capnometría) que refleja la concentración de CO_2 detectada al final de la espiración, y además como un gráfico o forma de onda en el monitor (capnograma) que representa la concentración de CO_2 presente en cada fase del ciclo respiratorio. Un capnograma normal consta de cuatro fases: 1/ La fase 1 representa la primera fase de la espiración y el gas proviene del espacio muerto anatómico, 2/ La fase 2 representa la espiración y es una mezcla del gas del espacio muerto y alveolar, 3/ La fase 3 representa el gas proveniente de los alveolos, la concentración de CO_2 es relativamente constante y finaliza con un valor de concentración máxima de CO_2 que dibuja una meseta o *plateau* con una ligera pendiente creciente, y 4/ La fase 4 representa la inspiración, donde el gas inspirado no contiene

CO₂ (Figura 2). La lectura puede ser inexacta si el capnograma no vuelve a cero en inspiración, si las señales no están calibradas correctamente o si la onda espiratoria final no alcanza una meseta. Por tanto, es esencial examinar la onda de CO₂ al final de la espiración, es decir visualizar una meseta al final de la espiración, para determinar si los valores obtenidos son precisos y fisiológicos. Su medición se ve alterada por la respiración bucal, por una frecuencia respiratoria muy rápida, por la obstrucción de la cánula nasal por secreciones nasales, o bien por desplazamiento de la cánula nasal de su posición correcta.

Figura 2. Esquema de las fases de la onda del CO₂ espirado (PetCO₂).



El PtcCO₂ estima mediante un sensor electroquímico la PaCO₂ del flujo sanguíneo capilar que se difunde en una zona de piel calentada. Los sistemas actuales utilizan el principio de Severinghaus (electrodo sensible a los cambios de pH inducidos por el CO₂ en una solución acuosa electrolítica). El sensor puede colocarse en la región pectoral, región frontal, antebrazo, lóbulo de la oreja o bien en región interna del muslo, ésta última en neonatos y lactantes. Su utilidad reside en estudiar las tendencias más que en el valor aislado de la PaCO₂, ya que a diferencia de la capnografía no proporciona información del cambio en la PaCO₂ respiración a respiración. Los equipos de PtcCO₂ requieren calibración antes del inicio de la monitorización, tienen un tiempo de retraso hasta alcanzar la estabilización de sus valores, pueden presentar una deriva de la señal en registros prolongados, irritación o quemaduras cutáneas.

- **Monitorización del ronquido**

Se registra mediante un pequeño micrófono o un sensor piezoeléctrico que se coloca en la región anterior del cuello, próximo a la tráquea.

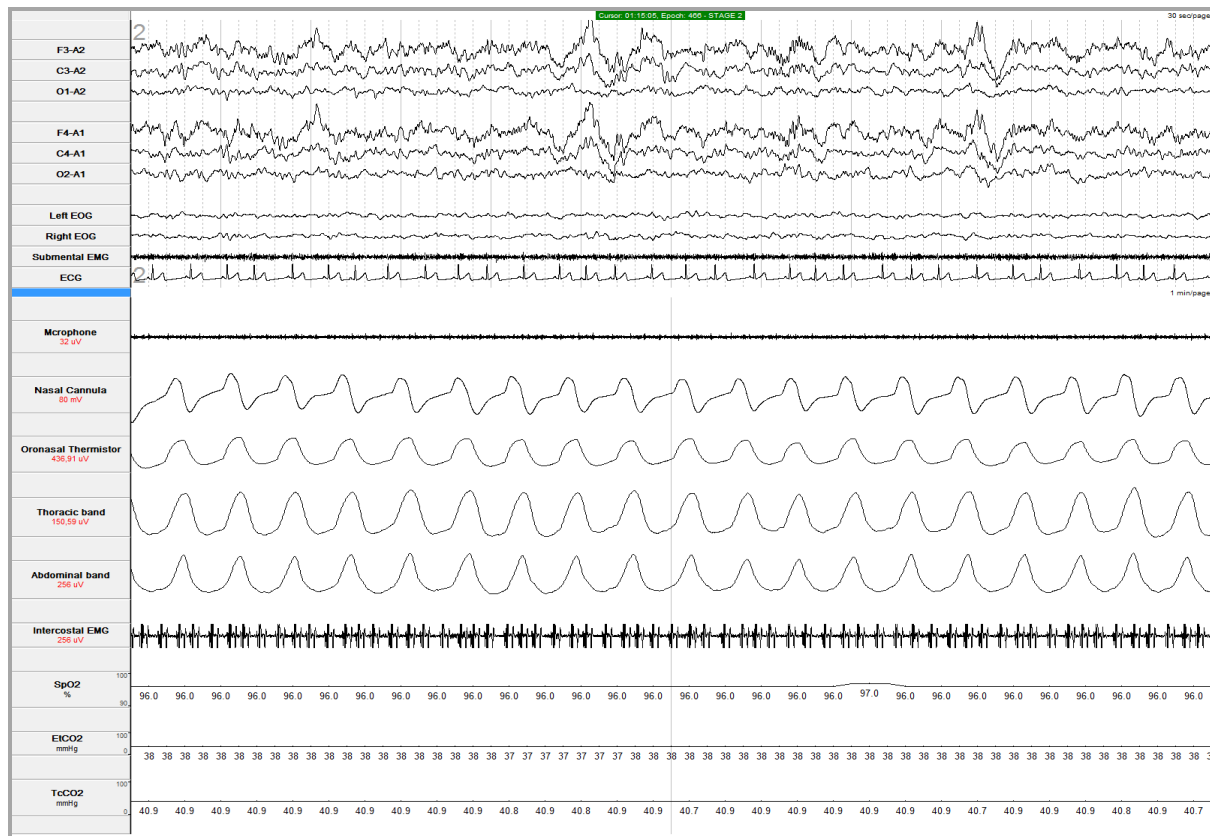
1.4.1.1.3. Otras variables

La AASM (4–6) también recomienda el registro de la frecuencia cardíaca mediante una derivación de electrocardiograma (ECG), el registro de la posición corporal, así como el registro

de la actividad EMG de ambos músculos tibiales anteriores para la evaluación de movimientos de miembros inferiores, relacionados con eventos respiratorios o no.

En la figura 3 se muestran las variables fisiológicas registradas durante la realización de la PSG.

Figura 3. Variables fisiológicas registradas durante la PSG.



Época de un registro PSG con variables neurofisiológicas (mitad superior de la época de 30 segundos) con 6 derivaciones de EEG (F3-A2, C3-A2, O1-A2, F4-A1, C4-A1, O1-A2), EOG (left EOG, Right EOG), EMG submentoniano (Submental EMG), y ECG; y variables respiratorias (mitad inferior de la época de 1 minuto) con ronquido (microphone), cánula nasal (nasal cannula), termistor (oronasal thermistor), banda torácica (thoracic band), banda abdominal (abdominal band), EMG intercostal (intercostal EMG), SpO₂, CO₂ espirado o end-tidal (EtCO₂) y CO₂ transcutáneo (TcCO₂).

1.4.1.2. Interpretación

La PSG debe ser revisada e interpretada según la normativa del manual de la AASM (4–6) por un médico cualificado en una unidad de sueño acreditada. Nuevamente, en caso de estudios de sueño en niños se requiere que el personal médico esté específicamente cualificado en su interpretación en estas edades, por las características diferenciales que presentan con respecto al adulto y que vienen recogidas en el manual de la AASM.

1.4.1.2.1. Codificación del sueño

En los adultos y en los niños, el EEG, EOG y EMG submentoniano permiten codificar la vigilia, las diferentes fases de sueño NREM y el sueño REM en función de la frecuencia y amplitud de las ondas de la actividad cerebral y la presencia de grafoelementos distintivos de fase de sueño como son las ondas agudas de vértex, husos de sueño, complejos K, ondas delta y ondas en dientes de sierra, así como por los movimientos oculares y el tono muscular submentoniano. La AASM estableció normas de estadificación del sueño aplicables en niños de más de 2 meses de vida (4–6). En niños menores de esta edad debe utilizarse los criterios de Anders, basados en la actividad EEG, EOG y EMG submentoniano, pero también en la observación de la conducta del niño, identificándose dos tipos de sueño: sueño activo (futuro sueño REM) y sueño tranquilo (futuro sueño NREM) (168).

1.4.1.2.2. Codificación de los eventos respiratorios

La AASM (4–6) diferencia la interpretación de los eventos respiratorios en adultos y niños. En la tabla 2 se resumen las definiciones de los diferentes eventos respiratorios durante el sueño en adultos y en niños. En la figura 4 se representan varios ejemplos de eventos respiratorios en niños.

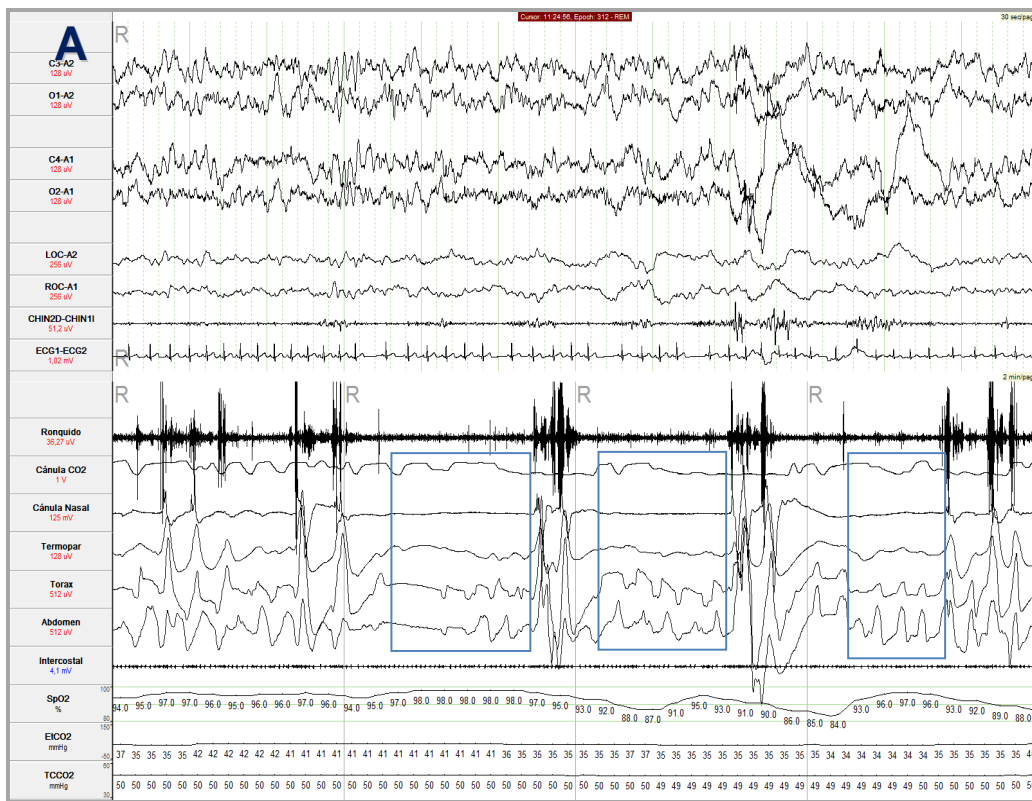
Tabla 2. Definición de los eventos respiratorios durante el sueño en adultos y en niños.

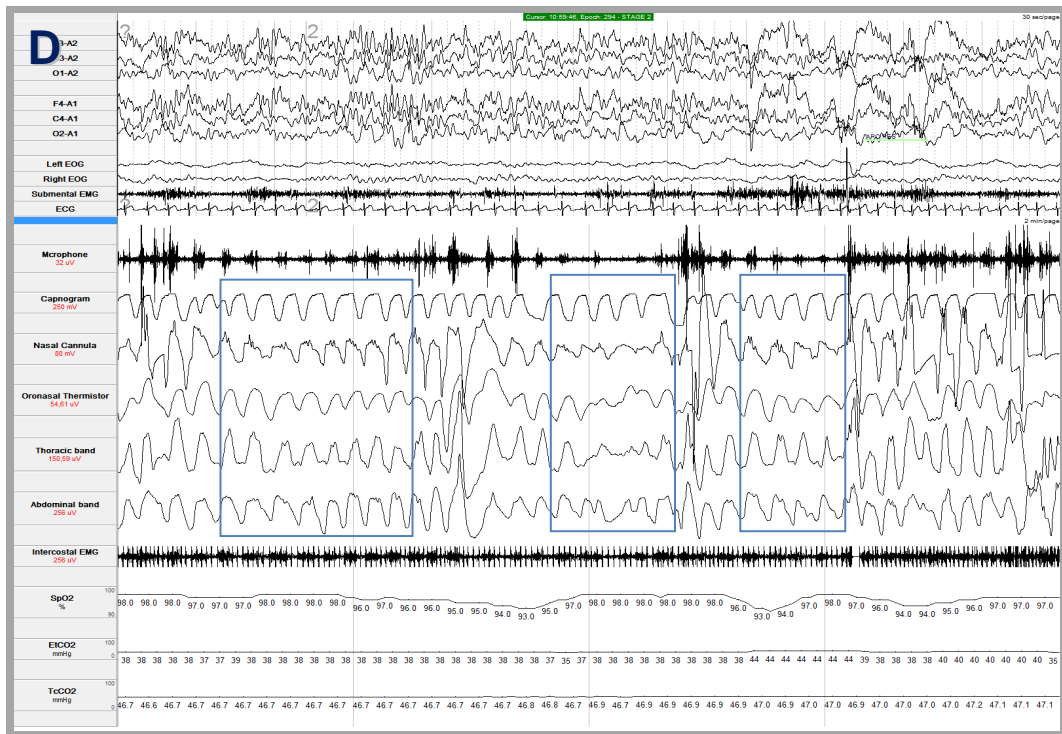
Tipo de evento respiratorio	Adultos	Niños
Apnea obstructiva	Reducción de la señal de flujo $\geq 90\%$ de ≥ 10 segundos de duración en presencia de esfuerzo respiratorio.	Reducción de la señal de flujo $\geq 90\%$ de ≥ 2 ciclos respiratorios en presencia de esfuerzo respiratorio.
Apnea central	Reducción de la señal de flujo $\geq 90\%$ de ≥ 10 segundos de duración en ausencia de esfuerzo respiratorio.	Reducción de la señal de flujo $\geq 90\%$ en ausencia de esfuerzo respiratorio, con una duración de ≥ 20 segundos, o bien ≥ 2 ciclos respiratorios y se asocia con arousal y/o desaturación $\geq 3\%$.
Apnea mixta	Reducción de la señal de flujo $\geq 90\%$ en ausencia de esfuerzo respiratorio al inicio del evento y que reaparece en la segunda parte del mismo.	Reducción de la señal de flujo $\geq 90\%$ de ≥ 2 ciclos respiratorios en ausencia de esfuerzo respiratorio durante una parte del evento y su presencia en la otra parte del evento.
Hipopnea obstructiva	Reducción de la señal de flujo $\geq 30\%$ de ≥ 10 segundos de duración, asociada a desaturación $\geq 3\%$ y/o arousal. Además, presencia de alguna de las siguientes características: ronquido, aumento del <i>flattening</i> (vibración) en la parte inspiratoria de la señal de cánula nasal, o respiración toracoabdominal paradójica.	Reducción de la señal de flujo $\geq 30\%$ de ≥ 2 ciclos respiratorios, asociada a desaturación $\geq 3\%$ y/o arousal. Además, presencia de alguna de las siguientes características: ronquido, aumento del <i>flattening</i> (vibración) en la parte inspiratoria de la señal de cánula nasal, o respiración toracoabdominal paradójica.
Hipopnea central	Reducción de la señal de flujo $\geq 30\%$ de ≥ 10 segundos de duración, asociada a desaturación $\geq 3\%$ y/o arousal. En ausencia de las características de hipopnea obstructiva.	Reducción de la señal de flujo $\geq 30\%$ de ≥ 2 ciclos respiratorios, asociada a desaturación $\geq 3\%$ y/o arousal. En ausencia de las características de hipopnea obstructiva.
Esfuerzo respiratorio asociado a microdespertar (ERAM)	Secuencia de respiraciones de ≥ 10 segundos de duración caracterizadas por incremento del esfuerzo respiratorio o por un flattening en la parte inspiratoria de la señal de cánula nasal asociada a arousal y no cumple criterios de apnea ni hipopnea.	Secuencia de respiraciones de ≥ 2 ciclos respiratorios de duración caracterizadas por incremento del esfuerzo respiratorio, flattening en la parte inspiratoria de la señal de cánula nasal, ronquido, o elevación del PetCO ₂ , asociada a arousal y no cumple criterios para apnea ni hipopnea.
	Respiración Cheyne-Stokes	Presencia de ≥ 3 episodios de apnea central que dura >3 segundos separados por ≤ 20 segundos de respiración normal.
Respiración periódica	Presencia de ≥ 3 apneas centrales y/o hipopneas centrales consecutivas separadas por un cambio en la amplitud respiratoria con un patrón "crescendo, decrescendo" con una duración del ciclo de ≥ 40 segundos entre el inicio de la apnea/hipopnea central y la finalización del patrón "crescendo, decrescendo". Presencia de IAH central ≥ 5 , con un patrón respiratorio "crescendo, decrescendo" durante ≥ 2 horas.	
Hipoventilación	Incremento de la PaCO ₂ $>55\text{mmHg}$ ≥ 10 minutos o incremento de la PaCO ₂ $\geq 10\text{mmHg}$ durante el sueño, con respecto a la vigilia, excediendo $>50\text{mmHg}$ durante ≥ 10 minutos, medido por PetCO ₂ o PtcCO ₂	PaCO ₂ $>50\text{mmHg}$ durante $>25\%$ del tiempo total de sueño, medido por PetCO ₂ o PtcCO ₂

Abreviaciones: IAH, índice de apnea-hipopnea; PaCO₂, presión parcial de CO₂ arterial; PetCO₂, CO₂ espirado o end-tidal; PtcCO₂, CO₂ transcutáneo. Basado en la AASM (4–6).

Además de estas diferencias en las definiciones de los eventos respiratorios, el punto de corte diagnóstico del IAH es inferior al del adulto, de manera que un IAH ≥ 1 se considera patológico y la clasificación de gravedad es la siguiente: un IAH de ≥ 1 a < 5 se considera AOS leve, un IAH de ≥ 5 a < 10 se considera AOS moderada y un IAH ≥ 10 se considera AOS grave (67,139,150,151).

Figura 4. Trazados de polisomnografía que muestran diferentes tipos de eventos respiratorios en niños.





Trazados de PSG de 30 segundos de sueño (parte superior de la época) y de 1 o 2 minutos de respiración (parte inferior de la época). **A.** Apnea mixta y apneas obstructivas. **B.** Apneas obstructivas e hipoventilación obstructiva. **C.** Apneas centrales. **D.** Hipopneas obstructivas.

1.4.2. Consideraciones de la PSG en los niños

En el contexto de la presente tesis, de los aspectos diagnósticos de la AOS en el niño mencionados surgen varias consideraciones:

- 1- La señal de medición de flujo aéreo es fundamental, de forma similar al diagnóstico de la AOS en el adulto. Sin embargo, a pesar que actualmente la cánula nasal conectada a un transductor de presión se utiliza de forma rutinaria en los estudios PSG infantiles, hay un número limitado de estudios que hayan evaluado su validez en población infantil o que hayan comparado su comportamiento con el del termistor/termopar (169–173). De acuerdo con la investigación en adultos, estos pocos estudios encontraron que la cánula nasal era más sensible que el termistor/termopar para detectar eventos respiratorios. Un potencial inconveniente para el uso de la cánula nasal en niños es la probabilidad de que la señal del flujo de aire no sea fiable durante una cantidad considerable de tiempo durante el sueño. Este fallo de la señal de la cánula nasal se ha relacionado con el desplazamiento debido al

movimiento y la intolerancia de la cánula nasal, la obstrucción de la cánula por secreciones nasales y la respiración bucal relacionada con la presencia frecuente de hipertrofia adenoamigdalar e infecciones víricas de repetición de la VAS (172,173). Todos estos problemas parecen ser más probables en los niños más pequeños, una población con mayor riesgo de AOS, y con un grado más grave (174–176). Sin embargo, los estudios realizados hasta la fecha han incluido muy pocos casos de niños menores de tres años. Solo Trang y cols.(173), en un estudio con una muestra pequeña de niños, reportaron una presencia notable de problemas de cánula nasal en esta población. En esta situación, el trastorno respiratorio del sueño podría subestimarse o pasar desapercibido en este grupo de edad, lo que retrasaría su tratamiento adecuado.

- 2- A diferencia del adulto, en el que es opcional, se debe incorporar una medición no invasiva de la PaCO₂ para la detección y cuantificación de la hipoventilación durante los estudios de sueño, el PetCO₂ y/o el PtcCO₂ (4–6). Ambos tipos de sensores son utilizados indistintamente en las unidades de sueño durante los estudios PSG por sospecha de AOS en edad pediátrica. Varios estudios han comparado ambos métodos, con resultados habitualmente superponibles (177,178). Sin embargo, estos estudios han incluido muy pocos niños con edad inferior a 3 años. Los niños menores de tres años son menos obesos que los niños mayores con AOS y presentan frecuentemente un trastorno respiratorio durante el sueño más grave, a menudo asociados con malformaciones craneofaciales, comorbilidades neuromusculares y respiratorias que podrían conducir a una mala tolerancia de la cánula nasal (173–176). Además, los niños menores de tres años a menudo tienen respiración bucal, secreciones nasales o una frecuencia respiratoria rápida que comprometen la calidad de la señal de la cánula nasal (173). Estas características podrían condicionar un pobre rendimiento del sensor de PetCO₂ en este subgrupo de población.
- 3- La ausencia de estas validaciones (flujo aéreo y medición no invasiva de PaCO₂) cobra especial relevancia dado el bajo valor del punto de corte diagnóstico del IAH en el AOS infantil, fácilmente sujeto a potenciales errores en caso de comportamiento no óptimo de los sensores implicados en la detección de los eventos respiratorios.

1.5. Justificación del estudio

En los párrafos anteriores hemos revisado brevemente los aspectos fundamentales de la AOS en edad pediátrica que han configurado su relevancia clínica: una elevada prevalencia, unas consecuencias clínicas significativas, una presentación clínica en la que se han definido fenotipos diferenciados a la AOS del adulto y una metodología diagnóstica específica. Todo ello orienta hacia la necesidad de su diagnóstico precoz. En este sentido el presente proyecto de tesis se justifica por la práctica ausencia de niños con edad inferior a tres años en los estudios disponibles que han permitido conocer los aspectos fundamentales anteriormente mencionados. Concretamente en tres subestudios nos proponemos estudiar:

- a- Las características clínicas de la AOS en niños menores de 3 años. Creemos que este conocimiento ha de contribuir a plantear su diagnóstico precoz.
- b- Valorar los sensores de flujo aéreo durante la PSG, un aspecto fundamental para definir los episodios de apnea e hipopnea. Disponemos de validaciones en el adulto y en el niño mayor, pero, como se ha explicado en el apartado referente al diagnóstico, no pueden considerarse adecuadas en el rango de edad considerado por nosotros.
- c- Valorar los sensores de cuantificación no invasiva de la PaCO₂ durante la PSG, parámetro recomendado en las normativas internacionales de diagnóstico de la AOS infantil para detectar la hipercapnización del paciente durante el sueño. De forma similar al punto anterior, no disponemos de validaciones adecuadas en niños menores de 3 años.

2. HIPÓTESIS

2. HIPOTESIS

Las hipótesis de este trabajo son:

1. Los niños menores de 3 años con AOS conforman un grupo con diferencias clínicas relevantes respecto a los niños mayores de 3 años.
2. En los niños menores de 3 años con sospecha de AOS, los sensores de flujo aéreo y de PaCO₂ basados en el uso de una cánula nasal presentan una menor fiabilidad que la conocida en adultos y niños mayores.

3. OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

En niños remitidos por sospecha de AOS a una Unidad de Sueño de referencia:

3.1. Objetivo principal

1. Describir y comparar las características clínicas y polisomnográficas de los niños menores de 3 años y de los niños mayores de 3 años con AOS.

3.2. Objetivos secundarios

1. Comparar el uso de la cánula nasal y del termistor para la detección de eventos respiratorios durante el sueño en niños menores de 3 años con sospecha de AOS.
2. Comparar los sensores PetCO₂ y PtcCO₂ en la detección de hipoventilación durante el sueño en niños menores de 3 años con sospecha de AOS.

4. METODOLOGÍA

4. METODOLOGIA

4.1. Tipo de estudio

Estudio observacional prospectivo en el que se plantean tres subestudios:

1. Subestudio 1. Caracterización clínica de la apnea obstructiva del sueño (AOS) en niños menores de 3 años.
2. Subestudio 2. Análisis de los sensores de flujo aéreo durante la PSG.
3. Subestudio 3. Análisis de los sensores de cuantificación no invasiva de la PaCO₂ durante la PSG.

4.2. Población de estudio

Se reclutaron prospectivamente 455 niños entre 1 mes de vida y 12 años remitidos a la Unidad Multidisciplinar de Sueño del Hospital Universitari Vall d'Hebron en Barcelona, por sospecha clínica de trastorno de sueño.

Los 3 subestudios se han elaborado a partir de esta muestra de pacientes, con los siguientes criterios de inclusión y de exclusión para cada subestudio.

4.2.1. Criterios de inclusión

- En el primer subestudio se incluyeron niños entre un mes de vida y 12 años, y en el segundo y en el tercer subestudio se incluyeron niños de edad menores de 3 años.
- Niños con sospecha clínica de AOS por la presencia de sintomatología nocturna: ronquido o respiración ruidosa >3-4 noches por semana, apneas objetivadas por los padres/tutor legal y sueño inquieto, y sintomatología diurna: hiperactividad, fatiga, dificultad para comer por disfagia, respiración bucal y somnolencia.

4.2.2. Criterios de exclusión

- Niños con sintomatología sugestiva de otro trastorno de sueño diferente a AOS (insomnio, parasomnia NREM, síndrome de piernas inquietas, trastorno rítmico del movimiento relacionado con el sueño, narcolepsia).

- Niños con sintomatología sugestiva de epilepsia durante el sueño o bien niños remitidos para estudio de sueño por epilepsia.
- Niños en tratamiento con oxigenoterapia, dispositivo de presión positiva continua en la vía aérea (CPAP), o ventilación mecánica no invasiva (VMNI).
- Niños que no se presentaron a la realización del estudio PSG.
- Niños cuyos padres / tutor legal no firmaron consentimiento informado para participar en el estudio.

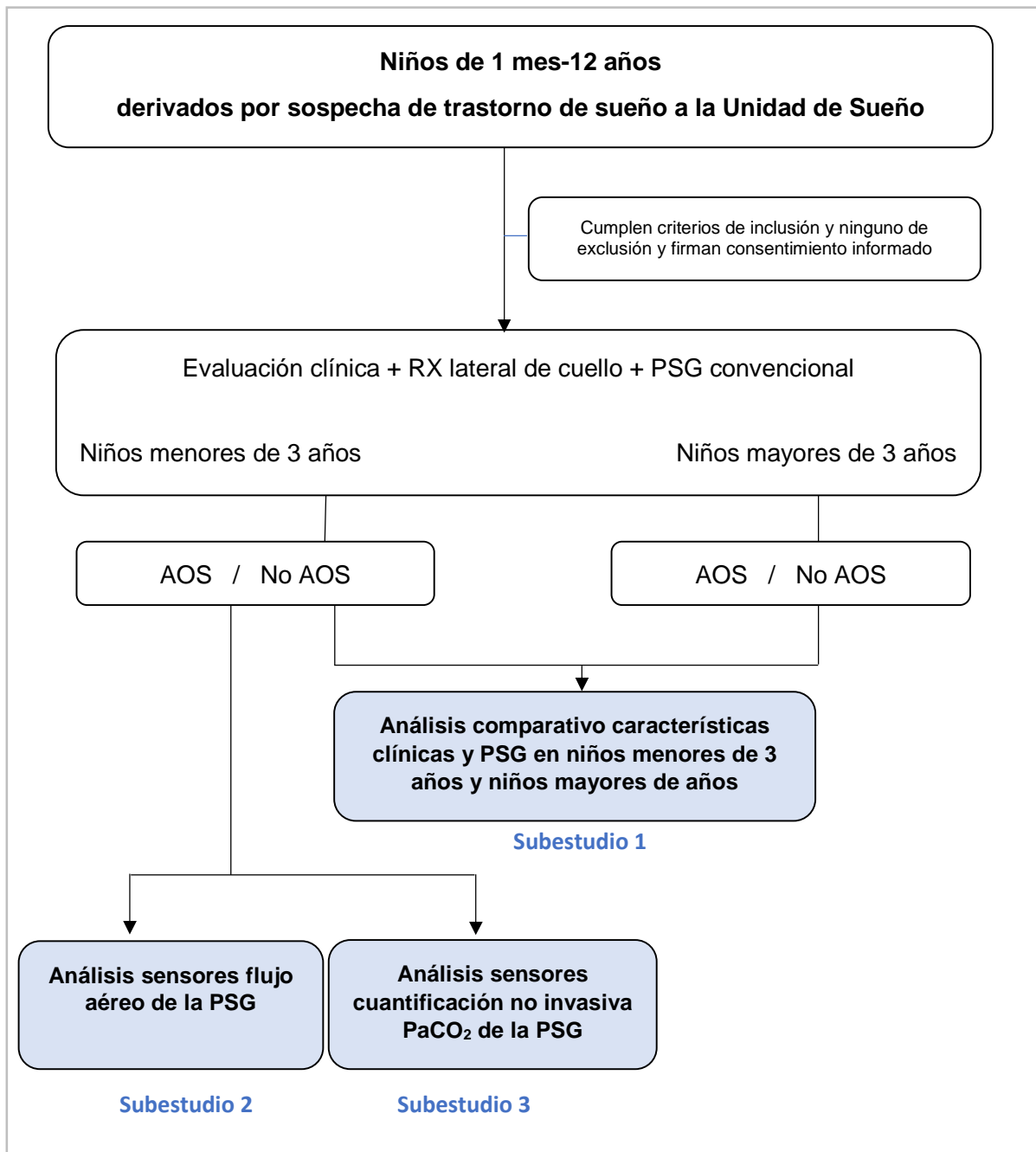
Todos los niños que participaron en el estudio fueron evaluados por la doctoranda (MJJ), acreditada como experto en Medicina del Sueño por el Comité Español de Acreditación en Medicina del Sueño (CEAMS), así como por la *European Sleep Research Society* (ESRS).

4.3. Diseño y protocolo del estudio

El diseño del estudio se resume en la figura 5.

El protocolo del estudio consistió en una historia clínica y de sueño que se obtuvo de los padres / tutor legal, una exploración física completa y examen de la región orofaríngea, una radiografía lateral de cuello y una polisomnografía convencional (PSG).

Figura 5. Esquema del desarrollo del estudio, con los 3 subestudios.



Abreviaciones: AOS, apnea obstructiva del sueño; PaCO₂, presión parcial de CO₂ arterial; PSG, polisomnografía convencional.

4.4. Recogida de datos y variables del estudio

Se recogieron variables demográficas y medidas antropométricas que incluyeron edad (años), sexo, raza, peso, altura e índice de masa corporal ($IMC = \text{peso (Kg)} / \text{altura (m)}^2$). Se calculó la puntuación z normalizada (standard deviation score o z-score) del IMC, que valora las desviaciones estándar (DE) que se alejan de los datos obtenidos en nuestra muestra de los valores medios de referencia nacionales para edad y sexo (179). Se clasificó como desnutrición si < -2.00 DE, estado nutricional adecuado si $-2.00-0.99$ DE, sobrepeso si $1.00-1,99$ DE y obesidad si ≥ 2 DE.

Se evaluó la presencia de comorbilidad respiratoria y comorbilidad neurológica. Como comorbilidad respiratoria se recogió la presencia de infecciones de repetición de la VAS, laringomalacia, displasia broncopulmonar y asma. Como comorbilidad neurológica se incluyeron trastornos neuromusculares, malformaciones craneofaciales y trastornos neurológicos complejos, como síndrome de Down. Además, se recogió la presencia de prematuridad y reflujo gastroesofágico.

En el examen de la cavidad orofaríngea se valoró el grado de tamaño amigdalor según la escala de Brodsky (180), donde grado 0= amígdalas dentro de la fosa amigdalina, grado 1= $<25\%$ de la orofaringe está ocupada por las amígdalas, grado 2= $25-50\%$ de la orofaringe está ocupada por las amígdalas, grado 3= $50-75\%$ de la orofaringe está ocupada por las amígdalas, y grado 4= $>75\%$ de la orofaringe está ocupada por las amígdalas.

El grado de tamaño adenoideo se valoró mediante la radiografía lateral de cuello según el método de Cohen y Konak (181), que evalúa la relación entre el espacio aéreo inmediatamente posterior a la parte superior del paladar blando y el grosor del paladar blando (nasopharyngeal airway/soft palate (NA/SP) ratio). Se estableció como grado de adenoides normal= NA/SP ratio ≥ 1 , hipertrofia leve-moderada= NA/SP ratio $0.5-1$, e hipertrofia grave= NA/SP ratio <0.5 .

Las variables de grado de tamaño de adenoides y amígdalas se redujeron a una sola variable combinada, que categorizó la hipertrofia adenoamigdalor en tres grupos: A) normal (NA/SP ratio ≥ 1 y grado amigdalor 0 o 1), B) hipertrofia leve-moderada (NA/SP ratio $0.5-1$ y/o grado amigdalor 2), y C) hipertrofia grave (NA/SP ratio <0.5 y/o grado amigdalor 3 or 4).

4.5. Polisomnografía convencional

A todos los niños se les realizó una PSG supervisada en la Unidad Multidisciplinar de Sueño. Se utilizó el polígrafo *Profusion E-Series System* (Compumedics Inc, Abbotsford, Melbourne, Australia). La polisomnografía se realizó en horario nocturno de 8:00 p.m. a 6:30 a.m. en los niños de 4 a 12 años, mientras que en los niños menores de 3 años se realizó una siesta diurna de 09:00 a.m. a 02:30 p.m., después de una privación parcial de sueño la noche previa, como ha sido descrito anteriormente (153,182,183). A todos los niños se les permitió dormir en su posición habitual. Se permitió la compañía de la madre o padre/tutor legal al lado del niño para su mayor comodidad del niño. No se utilizó sedación.

La PSG incluyó seis canales de electroencefalograma (EEG) (F3-A2, F4-A1, C3-A2, C4-A1, O1-A2, O2-A1), electrooculograma (EOG), electromiograma (EMG) submentoniano e intercostal, flujo aéreo mediante termistor oronasal (Protech Services Inc, Murrysville, PA, USA) y cánula nasal pediátrica (Salter Labs, Arvin, California; USA) conectada a un transductor de presión AC, con la configuración de filtros recomendados por la AASM (4–6,184), filtro de bajas frecuencias 0.1 Hz y filtro de altas frecuencias 15 Hz para el termistor, y 0.03 Hz y 100 Hz, respectivamente para la cánula nasal, esfuerzo respiratorio mediante bandas de pletismografía inductiva torácica y abdominal, saturación de oxígeno mediante pulsioximetría (SpO₂), monitorización continua no invasiva de la presión parcial de dióxido de carbono arterial (PaCO₂) mediante PCO₂ espirado o end-tidal (PetCO₂) (*Microcap Micro-stream monitor*, Oridion Capnography Inc., Needham, Massachusetts) y de forma simultánea por PCO₂ transcutáneo (PtcCO₂) (*TCM4 monitor*, Radiometer, Copenhagen, Denmark), ronquido mediante micrófono, electrocardiograma, posición corporal y grabación simultánea de señal de vídeo.

La codificación de las fases de sueño y de los parámetros respiratorios se realizó según la revisión del *2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events* (4–6,168), por el mismo experto en medicina de sueño (MJJ), de forma manual. Los eventos respiratorios fueron definidos de acuerdo también con los criterios propuestos por la AASM (ver tabla 2, página 43).

El índice de apnea-hipopnea obstructiva (IAHO) se calculó mediante la suma del número de apneas obstructivas, apneas mixtas y de hipopneas dividido por las horas de sueño. La AOS se consideró si IAHO ≥ 1 y se clasificó como leve cuando IAHO de 1 a 4.9, moderada cuando IAHO de 5 a 9.9 y grave cuando IAHO ≥ 10 (67,139,150,151).

4.6. Metodología específica de cada subestudio

4.6.1. Subestudio 1

Con la finalidad de establecer las características diferenciales en cuanto a aspectos clínicos y PSG en la población de niños menores de 3 años, se decidió realizar un análisis de comparación entre el grupo de niños menores de 3 años y el grupo de niños mayores de 3 años.

4.6.1.1. Población de estudio

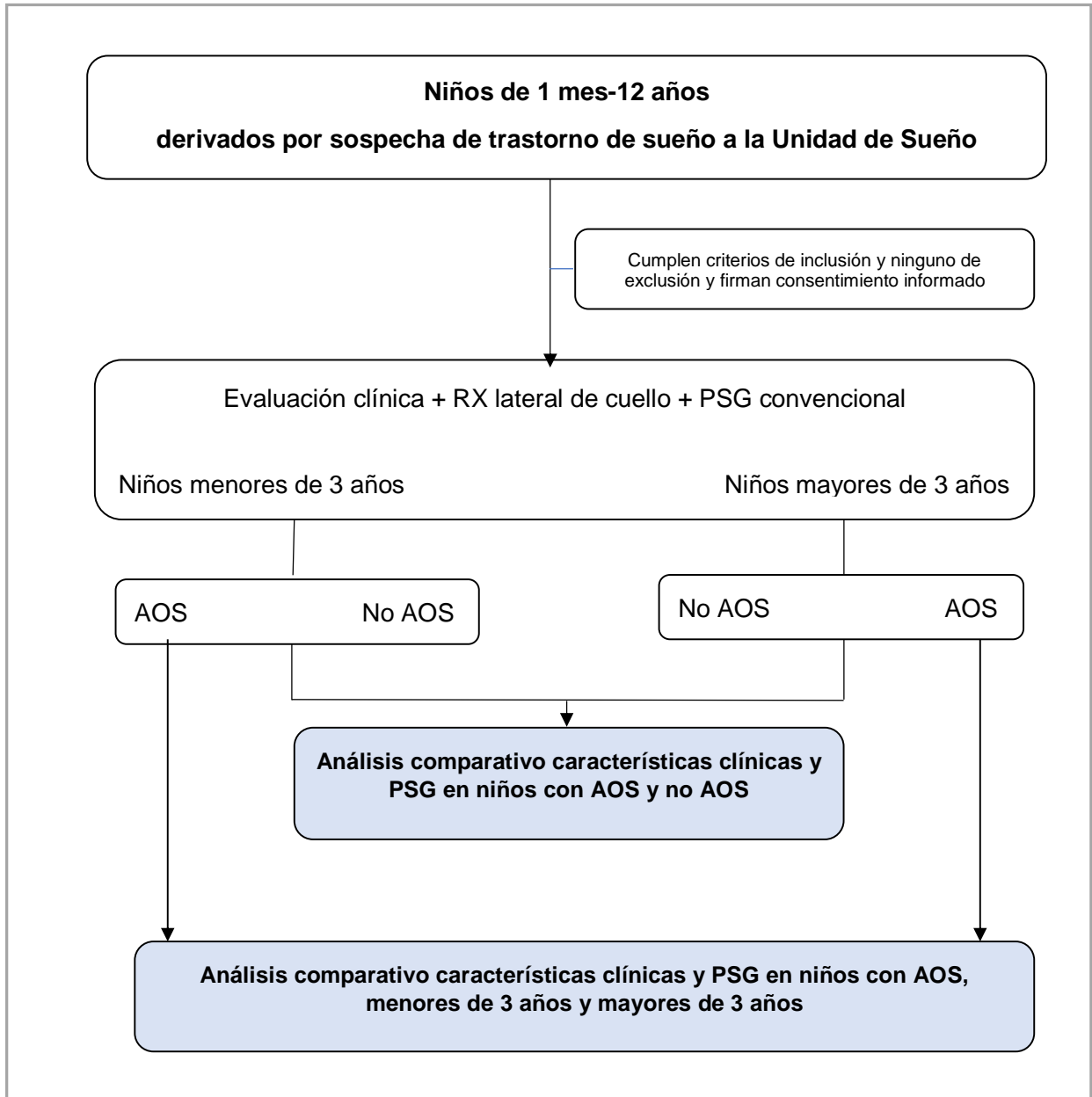
La población de estudio reclutada fue de un total de 455 niños, con 256 niños menores de 3 años y 199 niños mayores de 3 años. De todos ellos, se incluyeron finalmente 327 niños que cumplieron todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión.

4.6.1.2. Protocolo y análisis de los datos

Los niños fueron clasificados en dos grupos, niños menores de 3 años y niños mayores de 3 años, y éstos a su vez en AOS y no AOS. Se compararon las variables demográficas, clínicas y PSG entre los niños de la muestra total incluida con AOS y aquellos sin AOS, así como se realizó una segunda comparación entre el grupo de niños menores de 3 años y el grupo de niños mayores de 3 años con AOS.

En la figura 6 se muestra el diagrama de flujo ilustrando el proceso de selección de los niños en el subestudio 1.

Figura 6. Esquema del desarrollo del subestudio 1.



Abreviaciones: AOS, apnea obstructiva del sueño; PSG, polisomnografía convencional.

4.6.2. Subestudio 2

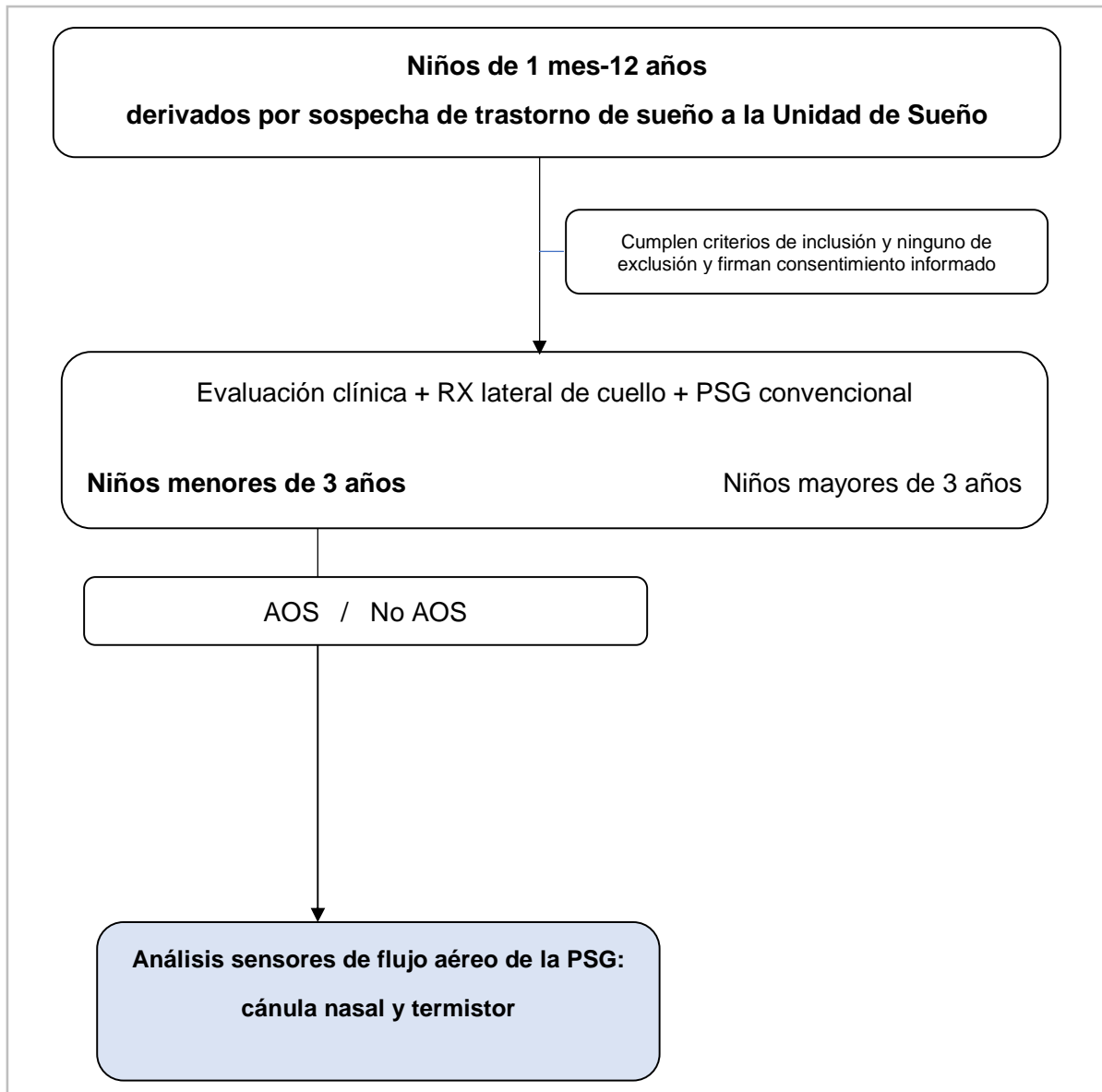
Con la finalidad de evaluar la idoneidad de la cánula nasal para la detección de eventos respiratorios en los niños menores de 3 años con sospecha de AOS, se comparó el uso de la cánula nasal y del termistor durante la PSG en este grupo de edad.

4.6.2.1. Población de estudio

El estudio parte de la muestra de niños menores de 3 años que cumplieron criterios de inclusión y ninguno de exclusión. Aquellos niños que no toleraron la colocación de uno de los sensores de flujo de aire, cánula nasal o termistor, o bien ninguno de los dos sensores durante la PSG, se consideraron estudios PSG no analizables.

En la figura 7 se muestra el esquema del desarrollo del subestudio 2.

Figura 7. Esquema del desarrollo del subestudio 2.



Abreviaciones: AOS, apnea obstructiva del sueño; PSG, polisomnografía convencional.

4.6.2.2. Protocolo y análisis de los datos

Se siguió el protocolo de evaluación detallado previamente, así como la recogida de variables y de datos descritos. En la figura 8 se muestran los dos sensores de flujo analizados, la cánula nasal y el termistor, así como su colocación durante la PSG.

Este subestudio incluyó un análisis específico de los eventos respiratorios utilizando tres montajes respiratorios diferentes para cada niño en función de la señal de flujo aéreo que se mostraba en el monitor del polígrafo. En los tres análisis, todas las variables estándar se mostraron en la pantalla, pero la señal de flujo de aire fue la cánula nasal en un montaje, el termistor en el segundo montaje y tanto el termistor como la cánula nasal en el tercer montaje (Figura 9). El análisis de los eventos respiratorios en cada montaje fue realizado por el mismo experto en medicina del sueño (MJJ) de forma manual y ciega con respecto a los resultados obtenidos en cada uno de los montajes. Además, se realizó con un orden aleatorio, en tres días diferentes con al menos siete días de diferencia.

Los sensores de flujo aéreo se recolocaron si el desplazamiento de su posición daba como resultado una señal ausente o de mala calidad. La cánula nasal se reemplazó si la sonda estaba obstruida por secreciones nasales. Estas intervenciones durante el sueño se realizaron principalmente durante los períodos de sueño profundo de ondas lentas para minimizar las molestias del paciente o durante los despertares espontáneos.

La calidad de las señales de cánula nasal y de termistor se evaluó visualmente y se definió como no interpretable cuando no había ninguna señal de flujo aéreo durante 30 segundos mientras las señales de esfuerzo respiratorio y la señal y valores de SpO₂ permanecían estables y sin cambios.

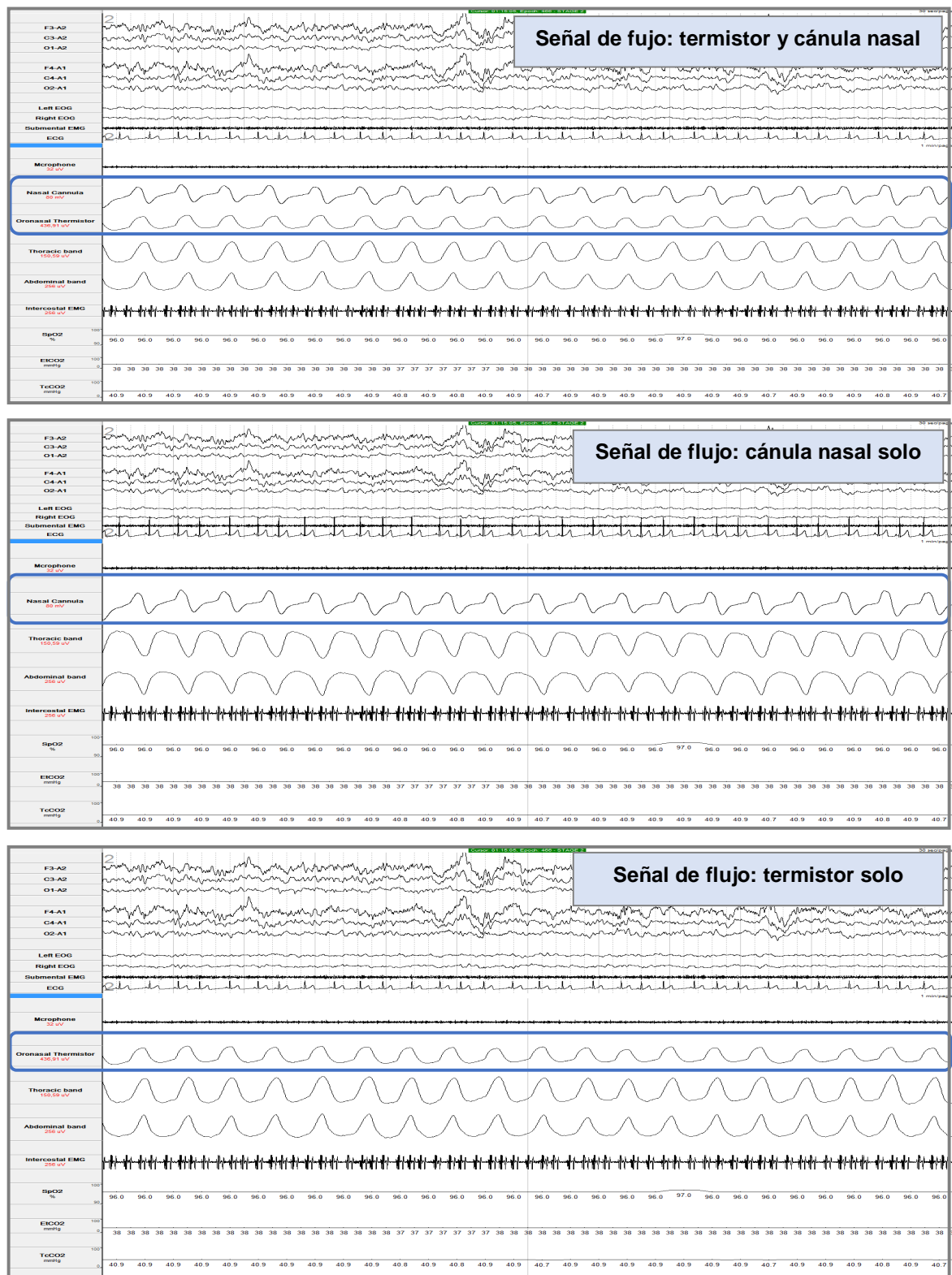
Se recogió el porcentaje de tiempo total de sueño (TTS) y de tiempo total de registro (TTR) con señal de flujo aéreo no interpretable con termistor y con cánula nasal.

Figura 8. Sensores de flujo: termistor y cánula nasal.



A. Termistor. **B.** Cánula nasal. **C y D.** Cánula nasal y termistor unidos para su colocación por encima del labio superior durante la PSG en una niña de dos años con sospecha de AOS.

Figura 9. Montajes respiratorios según la señal de flujo aéreo mostrada en el monitor del polígrafo.



4.6.3. Subestudio 3

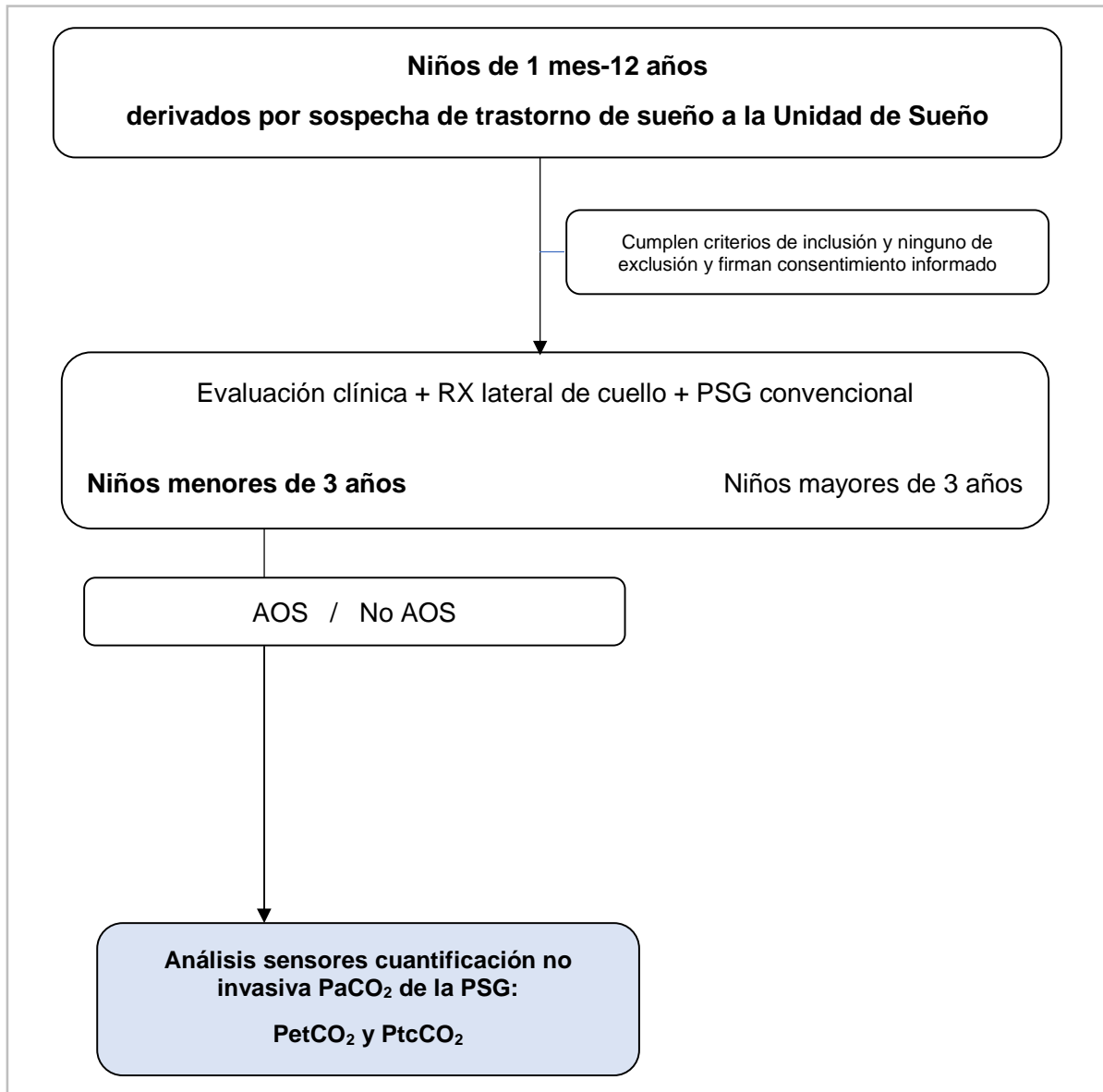
Con la finalidad de evaluar la idoneidad del PetCO₂ y del PtcCO₂ en la detección de hipoventilación durante el sueño en niños menores de 3 años con sospecha de AOS, se comparó el uso del PetCO₂ y del PtcCO₂ durante la PSG en este grupo de edad.

4.6.3.1. Población de estudio

El estudio parte también de la muestra de niños menores de 3 años que cumplieron criterios de inclusión y ninguno de exclusión. Aquellos niños que no toleraron la colocación de uno de los sensores de PetCO₂ o PtcCO₂, o bien ninguno de los dos sensores durante la PSG, se consideraron estudios PSG no analizables.

En la figura 10 se muestra el esquema del desarrollo del subestudio 3.

Figura 10. Esquema del desarrollo del subestudio 3.



Abreviaciones: AOS, apnea obstructiva del sueño; PaCO₂, presión parcial de CO₂ arterial; PetCO₂, CO₂ espirado o end-tidal; PtcCO₂, CO₂ transcutáneo; PSG, polisomnografía convencional.

4.6.3.2. Protocolo y análisis de los datos

Se siguió el protocolo de evaluación detallado previamente, así como las variables y recogida de datos descritas también previamente.

Este subestudio incluyó un análisis específico de las señales de PetCO₂ y de PtcCO₂. Para ello se evaluó visualmente la calidad de la señal de PetCO₂ y PtcCO₂ por el mismo experto en medicina del sueño (MJJ) en épocas de 30 segundos.

La señal de PetCO₂ se representó como valor numérico (capnometría) y además como un gráfico o forma de onda (capnograma) en el monitor del polígrafo. La señal de PtcCO₂ se representó como valor numérico (Figura 11).

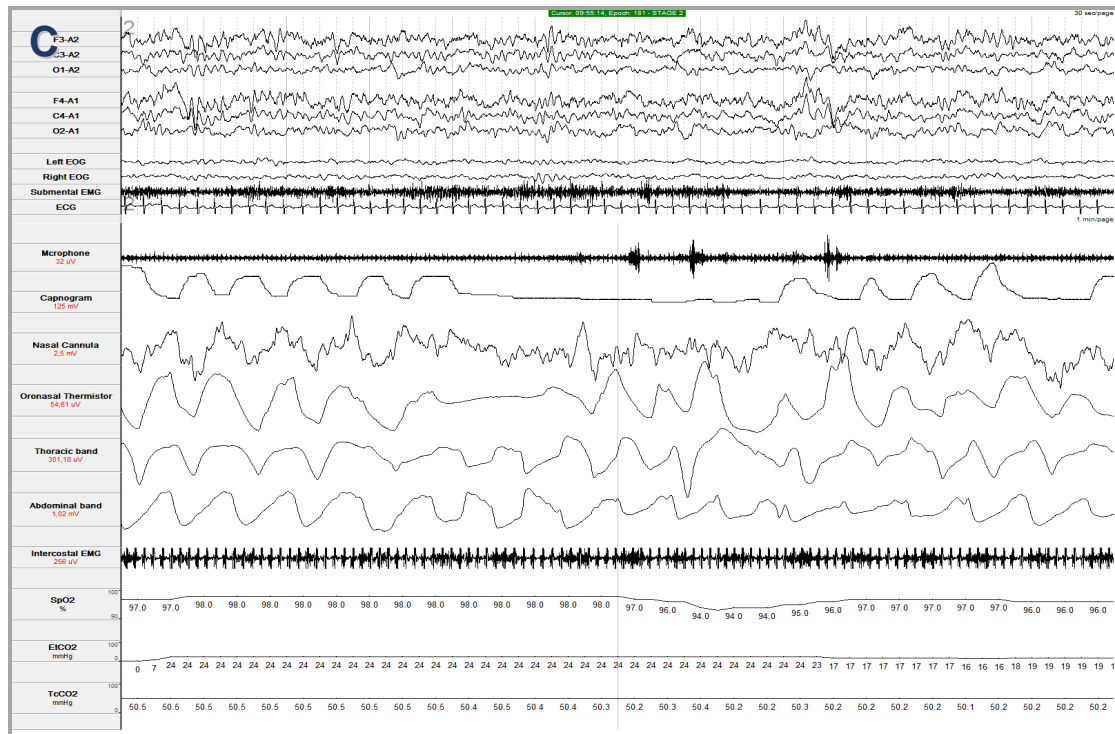
Los valores de PetCO₂ se definieron como no interpretables si al examinar la forma de la onda en el capnograma no tenía la morfología de meseta espiratoria (Figura 11), y la cánula nasal se recolocó si se había desplazado de su posición en la nariz o se cambió si la cánula nasal estaba obstruida por secreciones nasales. Los valores de PtcCO₂ no interpretables se definieron como datos numéricos ausentes o artefactados, y el sensor se recalibró y se recolocó. Todos los datos de PetCO₂ y PtcCO₂ no interpretables se eliminaron del análisis.

Las intervenciones durante el sueño se realizaron durante los períodos de sueño profundo para minimizar las molestias en el niño o durante los despertares espontáneos.

Se definió la presencia de hipoventilación durante el sueño si >25% del TTS los valores de PetCO₂ o PtcCO₂ eran superiores a 50mmHg, según criterios de la AASM (4–6). Además, se consideraron otras definiciones de hipoventilación publicadas en la literatura:

- Valor máximo de CO₂ >50 mmHg.
- Valor de CO₂ > 50 mmHg durante >2% del TTS.
- Incremento del valor de CO₂ >10 mmHg durante el sueño por encima de los valores basales en vigilia.

Se analizaron los valores medios y máximos de PetCO₂ and PtcCO₂ durante el sueño. La concordancia entre los dos métodos se consideró buena si era ≤4 mmHg. Se recogió el porcentaje de tiempo total de registro (TTR) y de tiempo total de sueño (TTS) con señal de PetCO₂ y de PtcCO₂ no interpretable.



Ejemplos representativos de las señales de PetCO₂ y PtcCO₂ durante la PSG. **A.** Respiración normal con una correlación buena entre los valores de PetCO₂ y PtcCO₂. **B.** Patrón respiratorio obstructivo con hipopneas detectadas por el termistor, sin obtener señal de flujo por cánula nasal y con ausencia de la meseta espiratoria en la señal de capnograma del PetCO₂, en un niño con AOS. **C.** Patrón respiratorio obstructivo identificándose una apnea obstructiva por el termistor, con mala señal de flujo por cánula nasal y con pérdida de la meseta espiratoria del capnograma del PetCO₂ de forma intermitente, con valores de hasta 30 mmHg inferiores con respecto a los de PtcCO₂, en un niño con AOS.

4.7. Aspectos éticos

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital Universitari Vall d'Hebron, y se obtuvo el consentimiento informado por escrito de los padres / tutor legal de todos los niños incluidos en el estudio. Todos los padres /tutor legal fueron informados de las características y objetivos del estudio y se garantizó en todo momento la confidencialidad de la información y el anonimato de estos, guardando su identidad de forma estrictamente confidencial.

4.8. Análisis estadístico

El análisis estadístico de los datos se realizó con el paquete IBM SPSS Statistics 26.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA), considerando estadísticamente significativo un p-valor inferior a 0.05 en todas las comparaciones. Las variables categóricas se expresaron como frecuencias (porcentajes) y las variables continuas como media \pm desviación estándar (DE) o mediana (rango intercuartil (RIC)), según correspondiera. Se comprobó la distribución de las variables mediante gráficos Q-Q plot.

En el subestudio 1, para comparar diferencias entre grupos en las variables categóricas se usó la prueba χ^2 de Pearson o la prueba exacta de Fisher, según el número de casos por cada grupo. Las diferencias entre grupos para las variables continuas se determinaron mediante una prueba de t- Student o la prueba U de Mann-Whitney dependiendo del tipo de distribución de las variables de interés.

En el subestudio 2, las diferencias en la recolocación del sensor de flujo aéreo entre la cánula nasal y el termistor, y los motivos de recolocación se evaluaron mediante la prueba de McNemar. La comparación del tiempo total de sueño con señal no interpretable entre los métodos de cánula nasal y termistor se realizó mediante la prueba de Wilcoxon para muestras apareadas. Los factores asociados con una señal no interpretable durante $\geq 25\%$ del TTS se evaluaron utilizando la prueba de χ^2 de Pearson o la prueba exacta de Fisher para variables categóricas y la prueba de χ^2 de tendencia lineal para variables ordinales. Se realizó un análisis de regresión logística para obtener variables asociadas de forma independiente con un tiempo de señal no interpretable más prolongado. La comparación del número de eventos respiratorios detectados mediante los diferentes métodos se realizó mediante la prueba de Friedman seguida de un análisis post-hoc por pares con corrección de Bonferroni. Las diferencias en la gravedad de la AOS obtenida por la cánula nasal, el termistor y la combinación cánula nasal+termistor se evaluaron mediante la prueba de McNemar-Bowker para muestras apareadas. La concordancia entre los eventos respiratorios obtenidos con el termistor, la cánula nasal y con ambos sensores se evaluó mediante el método Bland-Altman (180) y el coeficiente de correlación intraclase (CCI). La precisión diagnóstica del termistor y de la cánula nasal se evaluó mediante las curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic Curves*) y mediante el cálculo de la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo y valores de razón

de verosimilitud (*likelihood ratio*) positivo y negativo para los diferentes puntos de corte del IAHO obtenidos con cada sensor por separado.

En el subestudio 3, las diferencias en la recolocación entre el PetCO₂ y el PtcCO₂ se evaluó mediante la prueba de McNemar. La comparación del TTR con señal no interpretable entre el PetCO₂ y el PtcCO₂ se realizó mediante la prueba de Wilcoxon para muestras apareadas. La hipoventilación durante el sueño detectada mediante los dos métodos se comparó mediante la prueba de McNemar. Los factores asociados con una señal no interpretable durante >50% del TTR y también aquellos factores asociados con hipoventilación se evaluaron mediante la prueba χ^2 de Pearson o la prueba exacta de Fisher para variables categóricas, la prueba χ^2 de tendencia lineal para variables ordinales y la t de Student o la prueba U de Mann-Whitney para variables cuantitativas. Las diferencias entre los valores medios y máximos de PetCO₂ y PtcCO₂ se compararon mediante pruebas t para muestras apareadas, y la concordancia se evaluó mediante el método de Bland-Altman (180) y el coeficiente de correlación intraclass (ICC).

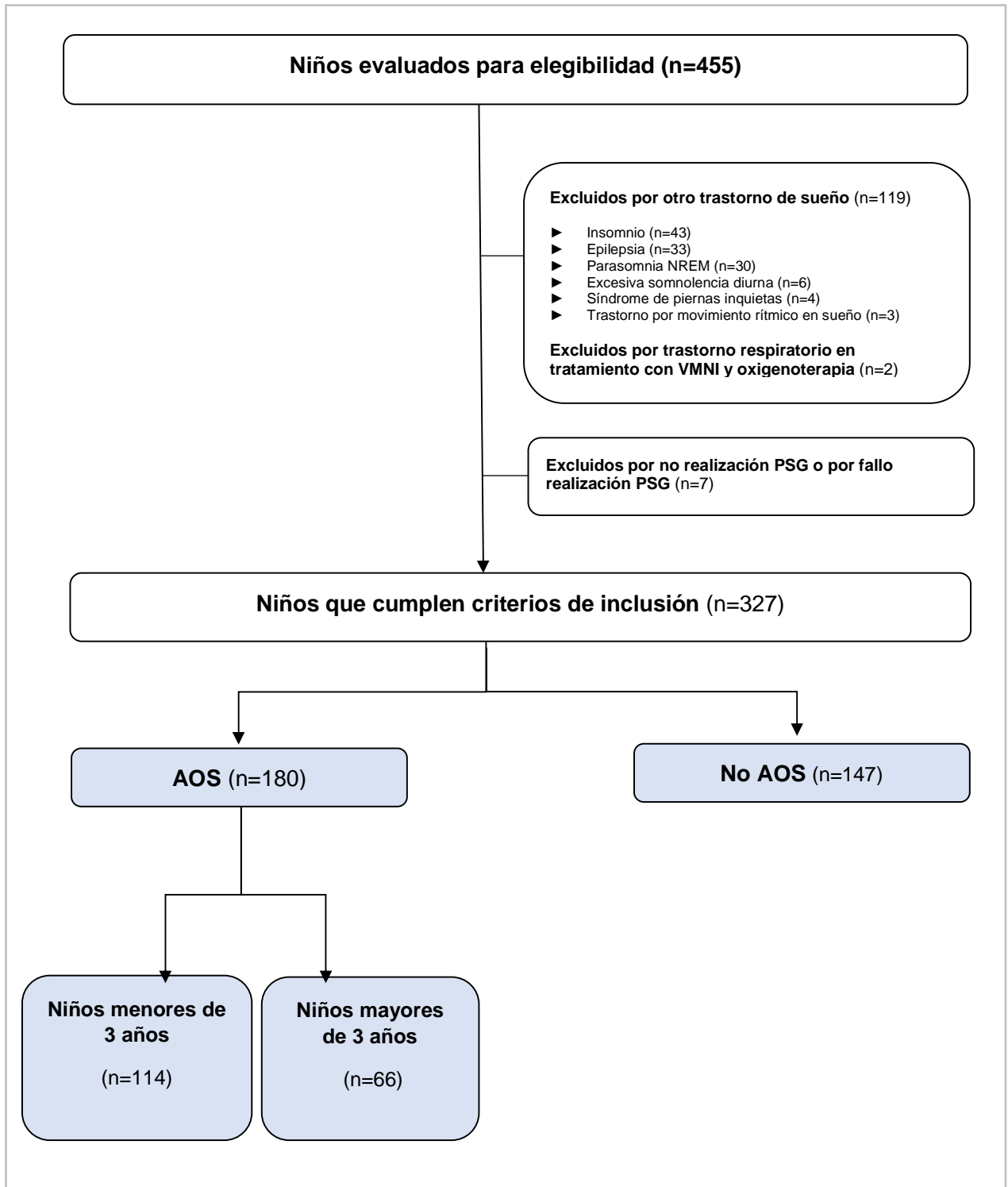
5. RESULTADOS

5. RESULTADOS

5.1. Subestudio 1. Caracterización de la apnea obstructiva del sueño (AOS) en niños menores de 3 años

Se evaluaron 455 niños, de los cuales 256 (56.3%) niños tenían ≤ 3 años y 199 (43.7%) entre 4 y 12 años. De todos ellos, 336 (73.8%) niños fueron remitidos por sospecha clínica de AOS, 43 (9.4%) niños por insomnio, 33 (7.2%) niños por crisis, 30 (6.7%) niños por parasomnia NREM (sonambulismo o terror nocturno), 6 (1.3%) niños por excesiva somnolencia diurna, 4 (0.9%) niños por síndrome de piernas inquietas y 3 (0.7%) niños por trastorno del movimiento rítmico relacionado con el sueño. De estos 336 niños, 7 niños se excluyeron por no presentarse a la realización de la PSG o por problemas técnicos durante la realización de la misma, y 2 niños por estar en tratamiento con VMNI y oxigenoterapia. Así la muestra de niños finalmente incluida fue de 327 niños (Figura 12).

Figura 12. Diagrama de flujo del subestudio 1.



Abreviaciones: AOS, apnea obstructiva del sueño; NREM, sueño sin movimientos oculares rápidos; PSG, polisomnografía convencional; VMNI, ventilación mecánica no invasiva.

5.1.1. Descripción de la población de estudio con sospecha de AOS

5.1.1.1. Características demográficas y clínicas

En la tabla 3 se muestran las características demográficas y clínicas de esta muestra de niños que son remitidos a nuestra Unidad de Sueño por sospecha clínica de AOS. El 45.3% de los niños provenía de pediatría, el 25.4% de otorrinolaringología, el 12.8% de neumología, el 8.0% de neurología, el 3.0% de endocrinología, el 5.2% de neurocirugía y el 0.3% de cardiología.

Globalmente considerada, se observa un ligero predominio del sexo masculino y una elevada prevalencia de hipertrofia adenoamigdalар. Contrariamente, la obesidad se observó exclusivamente en el 15% de la muestra, que presentaba un porcentaje similar de niños con bajo peso. Entre el resto de las comorbilidades destacaban las infecciones de repetición de VAS y la comorbilidad neurológica.

Al comparar los niños en función de si el diagnóstico de AOS fue finalmente confirmado o no, se observan algunas diferencias. El diagnóstico de AOS se asoció con un mayor predominio del sexo masculino y una mayor prevalencia de hipertrofia adenoamigdalар y de infecciones de repetición de VAS. Contrariamente, otros factores considerados predisponentes a AOS como la obesidad y la prematuridad no mostraron diferencias entre ambos grupos. La comorbilidad neurológica y el reflujo gastroesofágico fueron más frecuentes en el grupo no AOS.

5.1.1.2. Características polisomnográficas

En la tabla 4 se muestran los hallazgos en la PSG realizada. Para toda la muestra, la eficiencia mediana de sueño fue superior al 80%. La prevalencia de AOS fue del 55%. La proporción de AOS leve fue del 37.2%, moderada del 16.7% y grave del 46.1%. Los niños con AOS presentaron una eficiencia y estructura del sueño similares a los niños sin AOS, aunque con una mayor fragmentación por la presencia de arousals y, como era de esperar, una mayor alteración de los parámetros respiratorios a expensas de la presencia de apneas-hipopneas, mayor hipoxia durante el sueño y una mayor prevalencia de hipoventilación durante el sueño. A destacar que la hipoventilación durante el sueño, presente en el 10% de la muestra global, se observó en un 6.6% de los casos en el grupo de pacientes sin AOS.

Tabla 3. Características demográficas y clínicas de los niños con sospecha de AOS (n=327).

Variables	Población total (n=327)	AOS (n=180)	NO AOS (n=147)	p-valor
Edad, años	4.4 (3.0)	4.3 (2.8)	4.5 (3.2)	0.547
Sexo, varón	197 (60.2)	118 (65.6)	79 (53.7)	0.020
Raza				0.160
Blanca	286 (87.5)	153 (85.0)	133 (90.5)	
Hispanica	29 (8.9)	21 (11.6)	8 (5.4)	
Otros	12 (3.6)	6 (3.4)	6 (4.1)	
Prematuridad	49 (15.0)	23 (12.8)	26 (17.7)	0.140
IMC z-score, Kg/m ²	0.1 (-0.8-1.4)	0.5 (1.9)	0.3 (1.7)	0.540
Peso				0.911
Bajo peso	46 (14.1)	25 (13.9)	21 (14.3)	
Peso normal	170 (52.0)	93 (51.7)	77 (52.4)	
Sobrepeso	43 (13.1)	26 (14.4)	17 (11.6)	
Obesidad	49 (15.0)	28 (15.6)	21 (14.3)	
Reflujo gastroesofágico	26 (8.0)	9 (5.0)	17 (11.6)	0.024
Hipertrofia adenoamigdalár	203 (64.0)	147 (83.5)	56 (39.7)	0.000
Comorbilidad respiratoria	148 (45.2)	105 (58.3)	43 (29.3)	0.000
Infecciones repetición VRS	146 (44.6)	103 (57.2)	43 (29.3)	0.000
Laringomalacia	3 (0.9)	2 (1.1)	1 (0.7)	0.576
Displasia broncopulmonar	3 (0.9)	2 (1.1)	1 (0.7)	0.576
Asma	6 (1.8)	3 (1.7)	3 (2.0)	0.558
Comorbilidad neurológica ^a	87 (26.6)	39 (21.7)	48 (32.7)	0.018

Valores en media (DE), excepto si expresados en n (%).

^a Comorbilidad neurológica: malformación Arnold-Chiari (n=21), retraso global del desarrollo (n=15), síndrome Prader-Willi (n=10), epilepsia (n=8), atrofia muscular espinal (n=3), disgenesia de tronco (n=4), síndrome Down (n=1), miopatía congénita (n=6), enfermedad mitocondrial (n=1), enfermedad metabólica (n=3), miastenia gravis (n=1), encefalopatía no filiada (n=1), trastorno del espectro autista (n=3), trastorno por déficit de atención con/sin hiperactividad (TDAH) (n=3), acondroplasia (n=2), otros (n=5).

Tabla 4. Características polisomnográficas de los niños con sospecha de AOS (n=327).

Variable	Población total (n=327)	AOS (n=180)	NO AOS (n=147)	p-valor
TTR, min	434.8 (251.3-524.5)	262.1 (227.8-318.8)	495.3 (273.8-535.0)	0.000
TTS, min	260.0 (174.0-440.5)	185.2 (145.6-239.6)	392.0 (183.5-467.5)	0.000
Eficiencia sueño, %	81.9 (68.9-89.7)	80.5 (66.9-89.4)	83.6 (72.5-91.2)	0.045
Sueño NREM, %TTS	85.3 (81.2-89.4)	85.2 (81.1-90.4)	85.6 (81.4-88.7)	0.449
Sueño NREM 1, %TST	8.5 (5.6-13.8)	9.8 (6.1-16.1)	8.4 (5.1-14.3)	0.853
Sueño NREM 2, %TST	43.3 (35.2-48.9)	39.2 (31.1-47.5)	43.3 (35.2-48.4)	0.880
Sueño NREM 3, %TST	31.8 (26.3-38.7)	32.5 (26.4-40.1)	31.0 (25.8-38.5)	0.193
Sueño REM, %TST	14.7 (10.6-18.8)	14.6 (9.5-18.8)	14.7 (11.3-19.5)	0.263
Índice arousal, No./h	13.1 (8.7-19.8)	16.9 (11.2-27.0)	10.3 (6.9-15.2)	0.000
Índice arousal respiratorio, No./h	2.3 (0.5-7.9)	3.1 (0.6-12.7)	0.4 (0.1-1.1)	0.000
IAHO, eventos/h	1.6 (0.0-10.3)	8.5 (2.8-23.2)	0.0 (0.0-0.3)	0.000
SpO ₂ media, %	97.0 (96.0-98.0)	97.0 (95.0-97.0)	97.0 (96.0-98.0)	0.001
SpO ₂ mínima, %	90.0 (86.0-93.0)	89.0 (83.0-92.0)	92.0 (89.0-94.0)	0.000
CT90, %	0.0 (0.0-0.2)	0.0 (0.0-0.6)	0.0 (0.0-0.0)	0.000
IDO3, No./h	2.3 (0.8-6.5)	4.3 (2.0-14.2)	1.0 (0.4-2.6)	0.000
PtcCO ₂ basal, mmHg	39.0 (36.0-41.0)	39.0 (37.0-41.0)	38.0 (36.0-40.2)	0.122
PtcCO ₂ medio, mmHg	43.5 (39.8-46.0)	44.0 (40.6-46.9)	42.5 (39.6-45.0)	0.003
PtcCO ₂ máximo, mmHg	46.0 (42.0-49.9)	46.9 (43.0-51.0)	45.0 (41.2-47.7)	0.012
PtcCO ₂ >50, %TTS	0.0 (0.0-0.2)	0.0 (0.0-6.4)	0.0 (0.0-0.0)	0.000
Hipoventilación	33 (10.1)	25 (15.9)	8 (6.6)	0.028

Valores en mediana (rango intercuartil. IQR), excepto si expresados en n (%).

Abreviaciones: TTR, tiempo total de registro; TTS, tiempo total de sueño; NREM, sueño sin movimientos rápidos de ojos; REM, movimientos rápidos de ojos; IAHO, índice de apnea-hipopnea obstructiva; SpO₂, saturación de oxígeno; CT90, porcentaje del tiempo total de sueño con saturación por debajo del 90%; ODI3, índice de desaturación de oxígeno $\geq 3\%$; PtcCO₂, dióxido de carbono transcutáneo; PtcCO₂>50, porcentaje de tiempo total de sueño con valor de dióxido de carbono transcutáneo >50mmHg.

5.1.2. Descripción de la muestra de niños con AOS

De los 327 niños incluidos en el estudio, 180 niños presentaron AOS en la PSG. A continuación, se detallan sus características demográficas y clínicas y hallazgos polisomnográficos, así como se analizan las características diferenciales por grupos de edad.

5.1.2.1. Características demográficas y clínicas

En la Tabla 5 se exponen las características de los 180 niños con AOS en función del grupo de edad. Ambos grupos presentaban un similar predominio del sexo masculino y de antecedentes de prematuridad. Se observaron diferencias étnicas entre ambos grupos a expensas de un mayor número de hispanos en el grupo de menor edad. La hipertrofia adenoamigdalar fue muy prevalente como se ha mencionado previamente, pero se observó especialmente en el grupo de edad inferior a 3 años, en el que su presencia superó el 90%. Aunque aproximadamente la mitad de los niños presentaban normopeso, la práctica totalidad de los niños con bajo peso se concentró en el grupo de edad inferior a 3 años, mientras que el grupo de mayor edad presentó más frecuentemente sobrepeso u obesidad. Asimismo, el antecedente de infecciones de repetición de vías respiratorias altas fue más frecuente en el grupo de menor edad, en el que se observó en el 67% de los niños, mientras que la comorbilidad neurológica o la presencia de reflujo gastroesofágico no mostró diferencias entre ambos grupos.

5.1.2.2. Características polisomnográficas

En la Tabla 6 se muestra la comparación de los hallazgos del estudio polisomnográfico en ambos grupos. No se observó diferencia en la eficiencia de sueño registrada. Las diferencias en la estructura del sueño detectadas, mayor porcentaje de sueño NREM y mayor fragmentación por arousals, fueron pequeñas y no significativas clínicamente. Se observó un mayor predominio de casos de AOS grave en el grupo de menor edad, en el que afectó al 50% de los niños; sin embargo, los parámetros de hipoxia mantenida o intermitente fueron similares en ambos grupos.

Los niños mayores de 3 años presentaron valores basales de PtcCO₂ superiores y una mayor tendencia a presentar hipoventilación durante el sueño.

Tabla 5. Características demográficas y clínicas de los niños con AOS (n=180).

Variables	≤3 años (n=114)	>3 años (n=66)	p-valor
Edad, años	2.6 (0.9)	7.3 (2.5)	
Sexo, varón	72 (63.2)	45 (68.2)	0.300
Raza			0.000
Blanca	91 (79.8)	62 (94.0)	
Hispanica	19 (16.7)	2 (3.0)	
Otros	4 (3.6)	2 (3.0)	
Prematuridad	15 (13.2)	8 (12.1)	0.519
IMC z-score, Kg/m ²	0.2 (1.8)	1.1 (2.1)	0.002
Peso			0.003
Bajo peso	24 (21.1)	1 (1.5)	
Peso normal	61 (53.5)	32 (48.5)	
Sobrepeso	13 (11.4)	13 (19.7)	
Obesidad	16 (14.0)	12 (18.2)	
Obesidad	16 (14.0)	12 (18.2)	0.183
Reflujo gastroesofágico	7 (6.1)	2 (3.0)	0.294
Hipertrofia adenoamigdalár	105 (92.1)	42 (63.6)	0.000
Comorbilidad respiratoria	79 (69.3)	26 (39.4)	0.000
Infección repetición VAS	77 (67.5)	26 (39.4)	0.000
Laringomalacia	1 (0.9)	1 (1.5)	0.600
DBP	1 (0.9)	1 (1.5)	0.600
Asma	1 (0.9)	2 (3.0)	0.304
Comorbilidad neurológica ^a	25 (21.9)	12 (18.2)	0.345

Valores en media (DE), excepto si expresados en n (%).

^a Comorbilidad neurológica: retraso global del desarrollo (n=10), síndrome Prader-Willi (n=7), malformación Arnold-Chiari (n=4), atrofia muscular espinal (n=1), disgenesia de tronco (n=2), síndrome Down (n=1), miopatía congénita (n=4), enfermedad mitocondrial (n=1), enfermedad metabólica (n=2), trastorno del espectro autista (n=2), otros (n=3).

Tabla 6. Características polisomnográficas de los niños con AOS (n=180).

Variable	≤3 años (n=114)	>3 años (n=66)	p-valor
Eficiencia de sueño, %	79.2 (66.5-89.1)	81.8 (68.9-89.6)	0.364
Sueño NREM, %TTS	84.5 (80.3-89.1)	86.5 (83.6-91.9)	0.007
Sueño REM, %TST	15.6 (11.0-19.7)	13.0 (8.1-15.8)	0.001
Índice arousal, No./h	18.3 (12.2-29.6)	14.7 (9.7-20.1)	0.009
IAHO, eventos/h	10.3 (2.9-25.6)	6.5 (2.7-16.4)	0.090
SpO ₂ media, %	97.0 (95.0-98.0)	96.5 (95.0-97.0)	0.696
SpO ₂ mínima, %	88.0 (82.0-92.0)	89.0 (84.5-91.0)	0.975
CT90, %	0.0 (0.0-0.6)	0.0 (0.0-0.5)	0.780
IDO3, No. /h	4.2 (1.5-16.3)	4.6 (2.0-11.2)	0.744
PtcCO ₂ basal, mmHg	38.0 (36.0-40.0)	41.0 (39.0-42.5)	0.000
PtcCO ₂ medio en sueño, mmHg	43.3 (38.7-45.9)	46.0 (43.5-48.6)	0.000
PtcCO ₂ máximo en sueño, mmHg	46.9 (43.0-51.0)	48.0 (45.5-52.3)	0.457
PtcCO ₂ >50 mmHg, %TTS	0.0 (0.0-0.9)	0.0 (0.0-29.9)	0.036
Gravedad AOS			
Leve	40 (35.1)	27 (40.9)	0.272
Moderada	16 (14.0)	14 (21.2)	0.467
Grave	58 (50.9)	25 (37.9)	0.002
Hipoventilación	13 (6.8)	20 (13.8)	0.028

Valores expresados como mediana (rango intercuartil, RIC), excepto si expresados en n (%).

Abreviaciones: CT90, porcentaje del tiempo total de sueño con saturación por debajo del 90%; IAHO, índice de apnea-hipopnea obstructiva; NREM, sueño sin movimientos rápidos de ojos; ODI3, índice de desaturación de oxígeno $\geq 3\%$; PtcCO₂, CO₂ transcutáneo; PtcCO₂>50, porcentaje del tiempo total de sueño con valor de CO₂ transcutáneo >50mmHg; REM, sueño con movimientos rápidos de ojos; SpO₂, saturación de oxígeno; TTR, tiempo total de registro; TTS, tiempo total de sueño.

5.2. Subestudio 2. Uso de la cánula nasal durante la polisomnografía en niños menores de tres años con sospecha de apnea del sueño

Los resultados de este subestudio han dado lugar a una publicación: Jurado MJ, Sampol G, Quintana M, Romero O, Cambrodí R, Ferré A, Sampol J. Nasal cannula use during polysomnography in children aged under three with suspected sleep apnea. Sleep Med. 2022 Nov; 99:41-48. doi: 10.1016/j.sleep.2022.07.009. Epub 2022 Jul 19. PMID: 35947888.

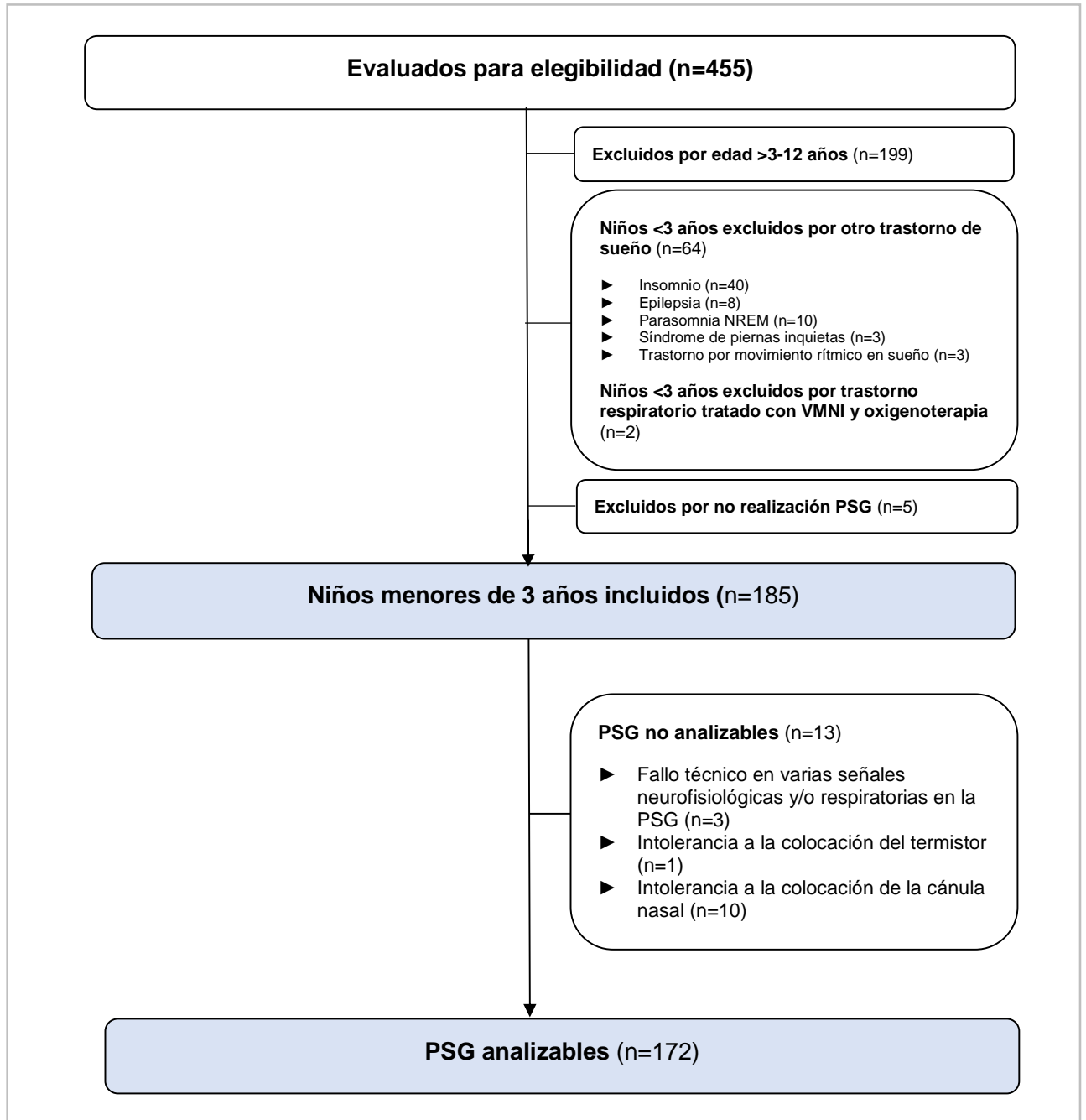
Se adjunta en el apartado de Anexos.

En la figura 13 se muestra el diagrama de flujo del estudio. De los 185 niños que se incluyeron en el estudio, diez (5.5%) no toleraron la colocación de la cánula nasal desde el inicio del registro de la PSG, y uno de ellos (0.5%) no toleró el termistor ($p=0.04$). En tres pacientes no se pudo evaluar la PSG por problemas técnicos. Así, 172 registros PSG incluyeron ambos sensores de flujo y fueron adecuados para realizar el análisis de los sensores de flujo aéreo durante la PSG.

5.2.1. Descripción de la muestra de niños menores de 3 años con sospecha de AOS y con PSG analizables.

Las características de la muestra finalmente incluida se muestran en la tabla 7 y los principales resultados de la PSG en la tabla 8. La prevalencia de AOS fue del 64.0% y la proporción de niños con AOS leve, moderada y grave fue del 23.3%, 8.1% y 32.6%, respectivamente.

Figura 13. Diagrama de flujo del subestudio 2



Abreviaciones: AOS, apnea obstructiva del sueño; NREM, sueño sin movimientos oculares rápidos; PSG, polisomnografía convencional; VMNI, ventilación mecánica no invasiva.

Tabla 7. Características demográficas y clínicas de la población de estudio (n=172).

Variable	
Edad, años	2.3 (1.2)
Sexo, varón	103 (60)
Raza	
Blanca	140 (81.4)
Hispánica	27 (15.7)
Negra	4 (2.3)
Asiática	1 (0.6)
Prematuridad	29 (16.9)
IMC, Kg/m ²	16.5 (2.5)
IMC z-score	0.1 (1.7)
Obesidad	21 (12.2)
Reflujo gastroesofágico	21 (12.2)
Grado adenoamigdalario	
No hipertrofia	42 (24.4)
Leve-moderada	44 (25.6)
Grave	86 (50.0)
Comorbilidad respiratoria	99 (57.6)
Infecciones de VAS de repetición	93 (54.1)
Laringomalacia	3 (1.7)
Displasia broncopulmonar	2 (1.2)
Asma	1 (0.6)
Comorbilidad neurológica	46 (26.7)
Retraso global del desarrollo	28 (16.3)
Epilepsia	4 (2.3)
Condiciones genéticas	36 (20.9)
Trastornos neuromusculares	7 (4.1)
Trastornos metabólicos	2 (1.2)
Trastornos del neurodesarrollo	10 (5.8)
Anomalías congénitas tronco cerebral	9 (5.2)

Variables continuas expresadas como media \pm desviación estándar (DE). Variables categóricas expresadas como n (porcentaje).

Abreviaciones: IMC, índice de masa corporal; IMC z-score, desviación estándar del índice de masa corporal.

Tabla 8. Características polisomnográficas de la población de estudio (n=172).

Variable	
TTR, min	262.5 (228.2-317.6)
TTS, min	184.3 (146.0-239.1)
Eficiencia de sueño, %	79.3 (64.0-89.0)
Sueño NREM, %TTS	82.9 (78.8-88.7)
Sueño NREM 1, %TTS	9.4 (5.8-13.9)
Sueño NREM 2, %TTS	40.0 (31.4-47.5)
Sueño NREM 3, %TTS	32.9 (26.8-40.2)
Sueño REM, %TTS	17.0 (11.3-21.3)
Niños sin sueño REM, No.	11 (6.4)
Ciclos de sueño, No.	3.0 (2.0-4.0)
Índice de arousal, No./h	15.4 (10.9-25.1)
Índice arousal respiratorio, No./h	3.3 (0.7-12.7)
IAH, eventos/h	4.9 (1.8-21.1)
IAHO, eventos/h	4.0 (0.3-17.0)
IA, eventos/h	1.4 (0.3-3.4)
IH, eventos/h	2.2 (0.3-13.9)
IERAM, eventos/h	0.0 (0.0-0.4)
SpO ₂ media, %	97.0 (96.0-98.0)
SpO ₂ mínima, %	89.0 (85.2-93.0)
CT90, %	0.0 (0.0-0.3)
IDO3, No./h	2.6 (0.9-8.8)
PtcCO ₂ , mmHg	38.0 (36.0-40.0)
PtcCO ₂ >50, %TST	0.0 (0.0-0.2)

Variables continuas expresadas como mediana (rango intercuartil, RIC). Variables categóricas expresadas como n (porcentaje).

Abreviaciones: CT90, porcentaje total de tiempo total de sueño con saturación <90%; IA, índice de apnea; IH: índice de hipopnea; IAH, índice de apnea-hipopnea; IAHO, índice de apnea-hipopnea obstructiva; IDO3, índice de desaturación $\geq 3\%$; IERAM, índice de esfuerzos respiratorios relacionados con arousal; NREM, sin movimientos oculares rápidos; REM, movimientos oculares rápidos; PetCO₂, CO₂ espirado o end-tidal; PtcCO₂, CO₂ transcutáneo; PtcCO₂>50, porcentaje de tiempo total de sueño con valor de CO₂ transcutáneo >50mmHg; SpO₂, saturación de oxígeno; TTR, tiempo total de registro; TTS, tiempo total de sueño.

5.2.2. Calidad e interpretabilidad de las señales de flujo aéreo

Durante el estudio del sueño se requirió con frecuencia la intervención del técnico para la recolocación tanto de la cánula nasal como del termistor (45.3% de los niños y 40.1% respectivamente, $p=0.306$). El número de veces que se recolocó el sensor fue 0 (0-2) para la cánula nasal y 0 (0-1) para el termistor ($p=0.018$). Sin embargo, la cánula nasal precisó que se recolocara en más de dos ocasiones en un mismo niño en comparación con el termistor (9.9% frente a 4.7%, respectivamente, $p=0.022$). En la mayoría de los casos, la recolocación tanto de la cánula nasal como del termistor fue motivada por una mala tolerancia al sensor con el desplazamiento voluntario del sensor de flujo aéreo durante un período de despertar (36.5% frente a 29.1% respectivamente, $p=0.047$), y en menor medida al desplazamiento del sensor por movimientos durante el sueño (4.7% frente a 11.0%, $p=0.027$). Además, la cánula nasal requirió recolocarse o cambiarse debido a obstrucción por secreciones en tres pacientes (4.1%).

Globalmente, el tiempo con señal de flujo interpretable fue menor en la cánula nasal (Tabla 9). El porcentaje de TTR con señal no interpretable fue del 21.8% (RIC 8.7-55.2) con cánula nasal y del 5.8% (RIC 1.9-17.0) con termistor ($p<0.001$). También se observaron diferencias al considerar el porcentaje de TTS, 17.8% (RIC 5.3-49.7) con cánula nasal frente a 1.9% (RIC 0.0-8.5) con termistor ($p<0.001$); tiempo de sueño NREM, 15.9% (RIC 3.5-44.5) frente a 1.4% (RIC 0.0-8.5) ($p<0.001$); y tiempo de sueño REM, 6.2% (RIC 0.0-34.2) frente a 0.0% (RIC 0.0-0.5) ($p<0.001$). Hasta un 40.7% de los estudios PSG presentaron $\geq 25\%$ del tiempo total de sueño con señal de flujo no interpretable para la cánula nasal, frente al 8.7% para el termistor ($p<0.005$). La edad <1 año y la presencia de hipertrofia adenoamigdalárica grave fueron las únicas variables clínicas asociadas a un mayor tiempo con señal de cánula nasal no interpretable (Tabla 10), y en un modelo de regresión logística únicamente la hipertrofia adenoamigdalárica grave se asoció a un tiempo no interpretable $\geq 25\%$ del TTS, con una odds ratio de 2.01 (IC 95% 1.29-3.14, $p<0.002$). El porcentaje del TTS no interpretable con la cánula nasal aumentó a mayor hipertrofia adenoamigdalárica (Figura 14). Contrariamente, la presencia de hipertrofia adenoamigdalárica no afectó al tiempo de señal no interpretable con el termistor (Figura 14).

Tabla 9. Tiempo total de registro (TTR) y tiempo total de sueño (TTS) (%) con señal de flujo no interpretable para la cánula nasal y termistor.

Variables	Cánula nasal	Termistor	p-valor
TTR con señal no interpretable, %	21.8 (8.7-55.2)	5.8 (1.9-17)	<0.001
TTS con señal no interpretable, %	17.8 (5.3-49.7)	1.9 (0-8.5)	<0.001
Sueño NREM con señal no interpretable, %	15.9 (3.5-44.5)	1.4 (0-8.5)	<0.001
Sueño REM con señal no interpretable, %	6.2 (0-34.2)	0 (0-0.5)	<0.001

Valores expresados como mediana (rango intercuartil, RIC).

Abreviaciones: TTR, tiempo total de registro; TTS, tiempo total de sueño; NREM, sueño sin movimientos oculares rápidos; REM, sueño con movimientos oculares rápidos.

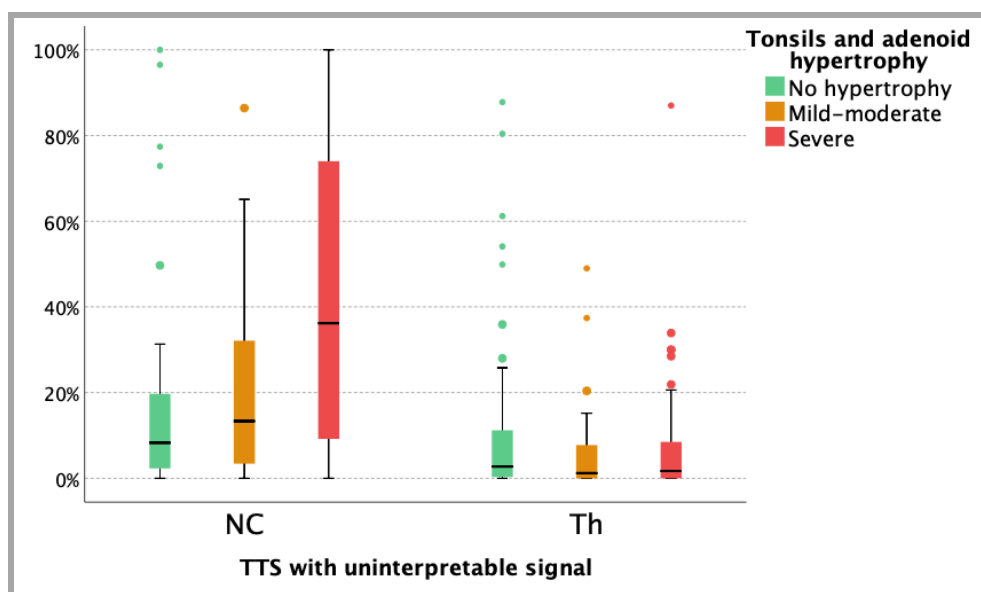
Tabla 10. Variables clínicas y tiempo total de sueño (TTS) con señal de cánula nasal no interpretable.

Variable	Porcentaje del TTS con señal de cánula nasal no interpretable		p-valor
	< 25% (n =102)	≥ 25% (n =70)	
Edad, años			0.003
<1 año	25 (24.5)	5 (7.1)	
≥1 año	77 (75.5)	65 (92.9)	
Obesidad	13 (12.9)	8 (11.4)	0.818
Infecciones de VAS de repetición	49 (48.0)	44 (62.9)	0.055
Reflujo gastroesofágico	15 (14.7)	6 (8.6)	0.227
Prematuridad	18 (17.6)	11 (15.7)	0.739
Grado adenoamigdalario			<0.001
No hipertrofia	34 (33.3)	8 (11.4)	
Hipertrofia leve-moderada	31 (30.4)	13 (18.6)	
Hipertrofia grave	37 (36.3)	49 (70.0)	
Retraso del neurodesarrollo	19 (18.6)	13 (18.6)	0.993
Condiciones genéticas	13 (12.7)	12 (17.1)	0.421

Variables categóricas expresadas como n (porcentaje).

Abreviaciones: TTS, tiempo total de sueño; VAS, vía aérea superior.

Fig. 14. Tiempo total de sueño (TTS) con señal de cánula nasal y de termistor no interpretable.



Abreviaciones: TTS, tiempo total de sueño; NC, cánula nasal; Th, termistor.

5.2.3. Detección de eventos respiratorios

La Tabla 11 resume los valores globales de los eventos respiratorios obtenidos mediante el uso de los tres métodos, cánula nasal, termistor y la combinación de cánula nasal+termistor. La cánula nasal detectó menos eventos respiratorios debido a períodos sin una señal interpretable (Figura 15). Por el contrario, el termistor identificó un número similar de eventos respiratorios que la combinación de cánula nasal+termistor. No se detectaron hipopneas centrales en nuestros pacientes. De los 110 niños con AOS, el uso de únicamente termistor permitió diagnosticar a 105 niños (95.5%) mientras que con la cánula nasal sola a 91 niños (82.7%) ($p < 0.001$).

En el gráfico de Bland-Altman se muestra la concordancia existente en la determinación del IAHO entre los métodos cánula nasal, termistor y la combinación cánula nasal+termistor (Figura 16). En la tabla 12 se detallan los coeficientes de correlación intraclase entre la cánula nasal, el termistor y la combinación de ambos. Se puede observar que el termistor muestra una mayor fiabilidad que la cánula nasal en la estimación del IAHO.

La tabla 13 muestra la sensibilidad, especificidad, valores predictivos, valores de razón de verosimilitud (*likelihood ratio*) y el área bajo la curva ROC (AUC) correspondientes a los

diferentes puntos de corte de IAHO obtenidos con cada sensor por separado. La capacidad diagnóstica del termistor fue superior a la de la cánula nasal, con valores superiores de sensibilidad y AUC. La menor sensibilidad de la cánula nasal en los diferentes puntos de corte del IAHO condujo a cambios en la clasificación de la gravedad de la AOS destacando una menor proporción de casos graves (19.8% con la cánula nasal sola frente a 30.8% con el termistor solo, $p < 0.001$) y una mayor proporción de casos no AOS (47.1% frente a 38.4%, respectivamente ($p < 0.001$)) al utilizar únicamente la cánula nasal (Figura 17).

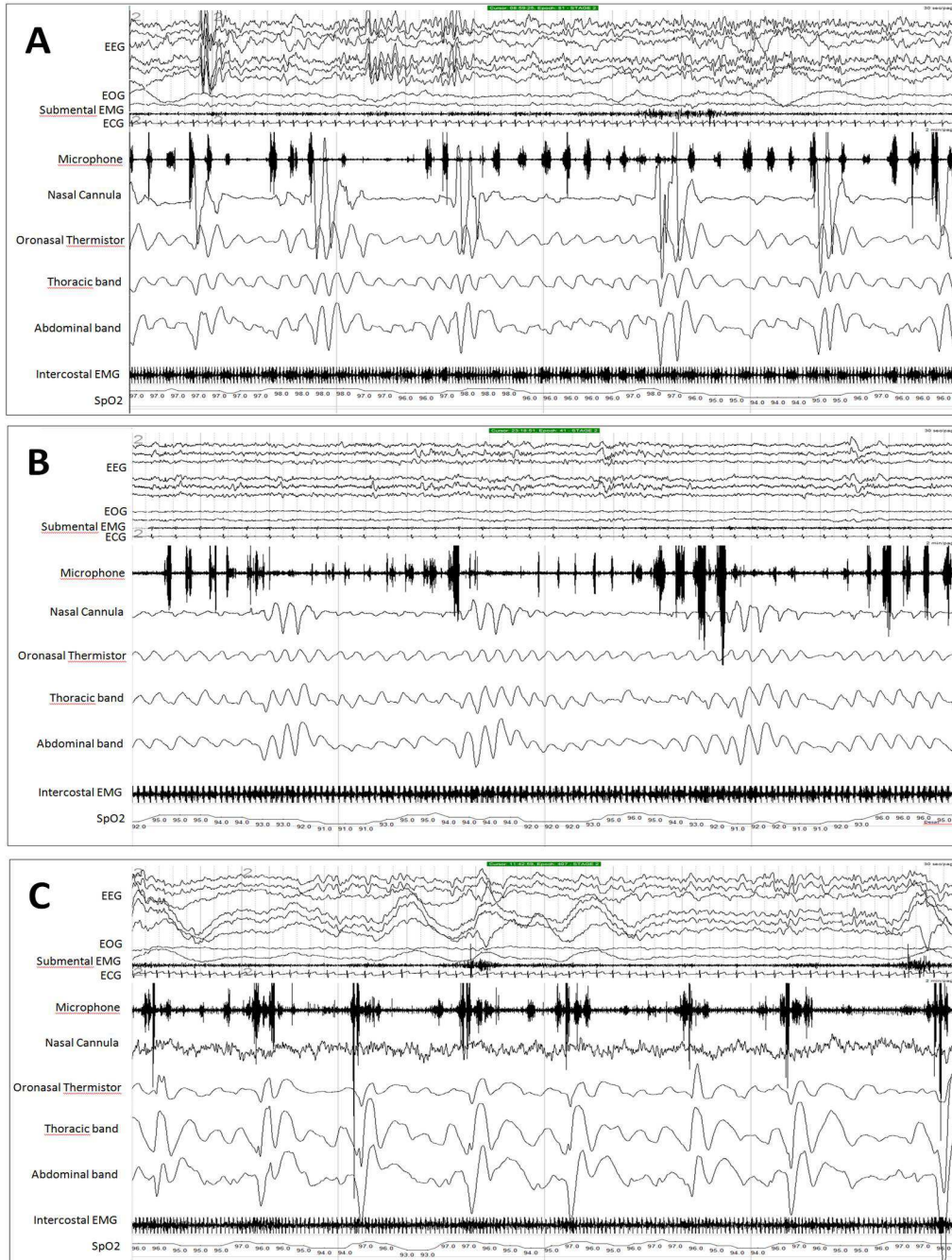
Tabla 11. Eventos respiratorios identificados según los tres montajes respiratorios utilizados.

Variable	Cánula nasal + Termistor	Cánula nasal	Termistor	p-valor
IAHO, eventos/h	2.5 (0.3-16.8)	1.4 (0.0-7.8)	1.9 (0.1-15.1)	<0.001
IA, eventos/h	1.4 (0.3-3.4)	1.0 (0.0-2.9)	1.5 (0.3-3.4)	<0.001
IH, eventos/h	2.2 (0.3-13.9)	1.0 (0.0-5.8)	1.7 (0.1-11.6)	<0.001

Variables continuas expresadas como mediana (rango intercuartil, RIC).

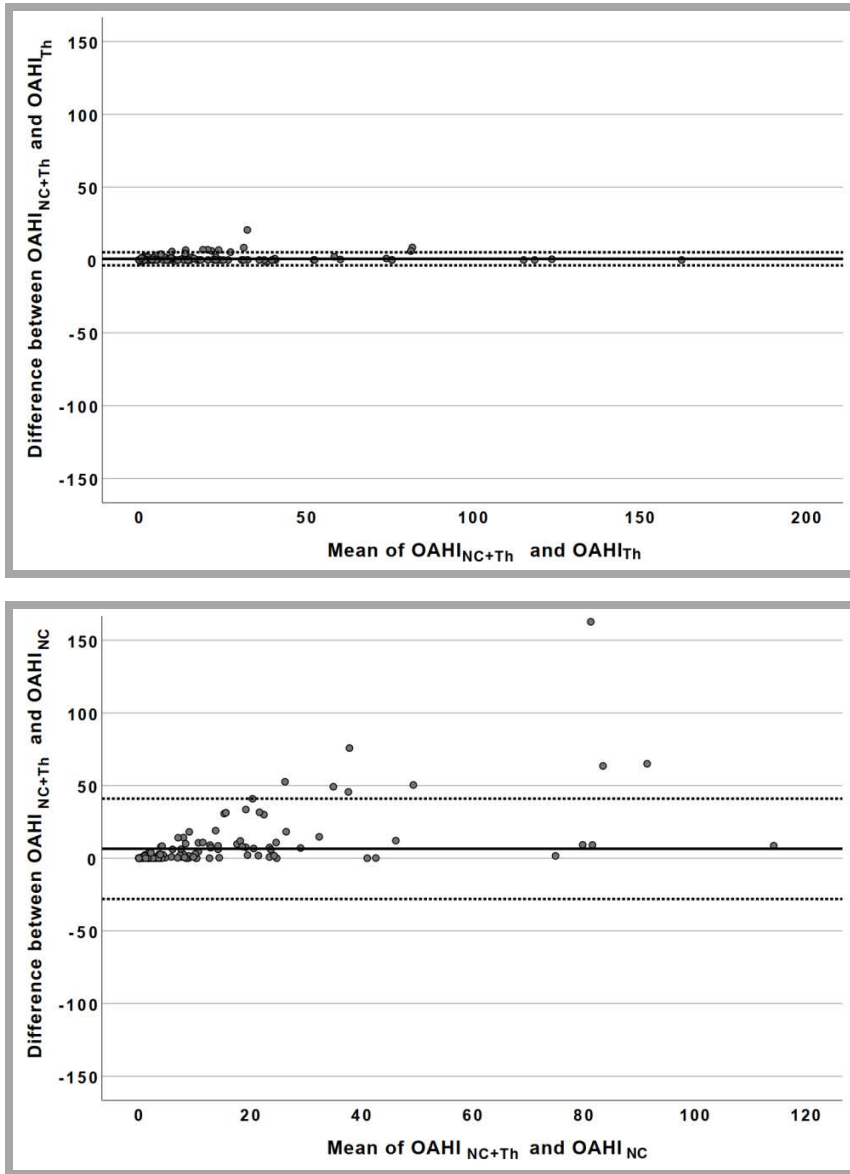
Abreviaciones: IA, índice de apnea; IH, índice de hipopnea; IAHO, índice de apnea-hipopnea obstructiva.

Figura 15. Imagen PSG del comportamiento de la cánula nasal y del termistor durante la presencia de hipopneas en un niño de dos años y medio con apnea obstructiva del sueño.



A.Eventos obstructivos detectados por la cánula nasal y el termistor; **B.** Hipopneas obstructivas detectadas por la cánula nasal. Podrían ser ignoradas si solo hubiera termistor; **C.** Período sin señal de cánula nasal debido a desplazamiento del sensor por el paciente. Solo las hipopneas detectadas por el menos sensible termistor son consideradas.

Figura 16. Gráfico de Bland-Altman que muestra la concordancia entre el IAHO utilizando cánula nasal+termistor (OAH_{NC+Th}) y cánula nasal solo (OAH_{NC}) y termistor solo (OAH_{Th}).



Abreviaciones: OAH, índice de apnea-hipopnea obstructiva; NC, cánula nasal; Th, termistor.

Tabla 12. Coeficiente de correlación intraclase utilizando cánula nasal, termistor y ambos (cánula nasal+termistor) en la estimación del IAHO.

	CCI	95% IC
Entre cánula nasal+termistor y termistor	0.995	0.993-0.997
Entre cánula nasal+termistor y cánula nasal	0.618	0.482-0.718
Entre cánula nasal y termistor	0.609	0.485-0.705

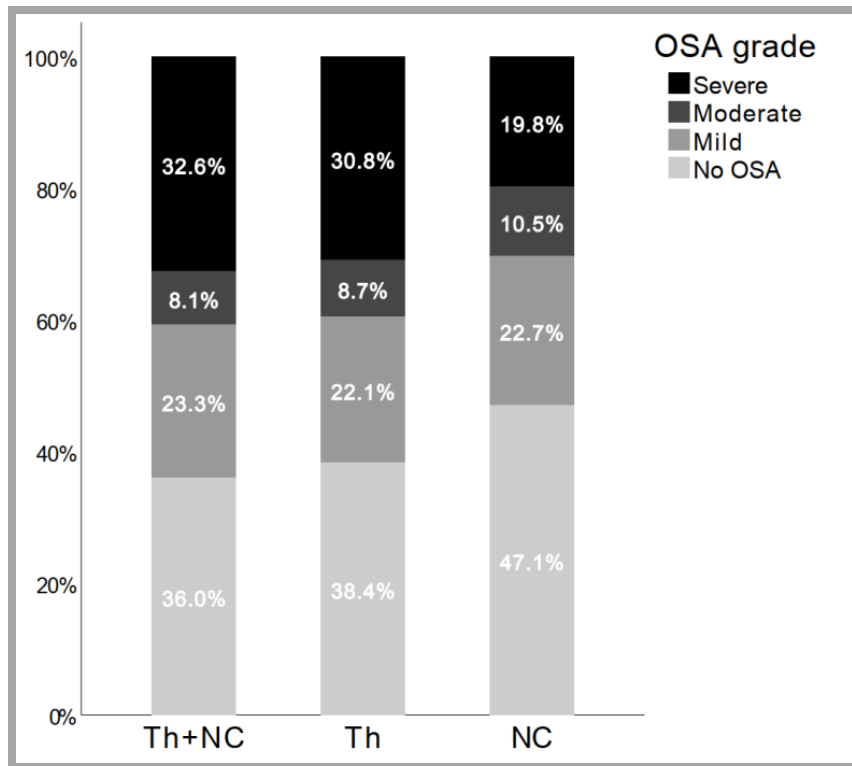
Abreviaciones: CCI, coeficiente de correlación intraclase; IAHO, índice de apnea-hipopnea obstructiva; IC, intervalo de confianza.

Tabla 13. Precisión diagnóstica de la cánula nasal y del termistor para detectar los diferentes grados de gravedad del IAHO.

	Cánula nasal			Termistor		
	IAHO ≥ 1	IAHO ≥ 5	IAHO ≥ 10	IAHO ≥ 1	IAHO ≥ 5	IAHO ≥ 10
n, %	91 (52.9)	52 (30.2)	34 (19.8)	106 (61.6)	68 (39.5)	53 (30.8)
Sensibilidad, %	82.7	74.3	60.7	95.5	97.1	94.6
Especificidad, %	100	100	100	98.4	100	100
VPP, %	100	100	100	99.1	100	100
VPN, %	76.5	85.0	84.1	92.4	98.1	97.5
LR+	∞	∞	∞	59	∞	∞
LR-	0.17	0.26	0.39	0.05	0.03	0.05
AUC, IC 95%	0.909 (0.864-0.955)	0.875 (0.808-0.942)	0.863 (0.787-0.939)	0.985 (0.967-1)	0.999 (0.997-1)	0.998 (0.995-1)

Abreviaciones: IAHO, índice de apnea-hipopnea obstructiva; VPP, valor predictivo positivo; VPN, valor predictivo negativo; LR+, *positive likelihood ratio* o razón de verosimilitud positiva; LR-, *negative likelihood ratio* o razón de verosimilitud negativa; AUC, area bajo la curva ROC; IC, intervalo de confianza.

Figura 17. Gravedad de la apnea obstructiva del sueño (AOS) según los diferentes métodos de flujo aéreo.



Abreviaciones: AOS, apnea obstructiva del sueño; NC, cánula nasal; Th, termistor

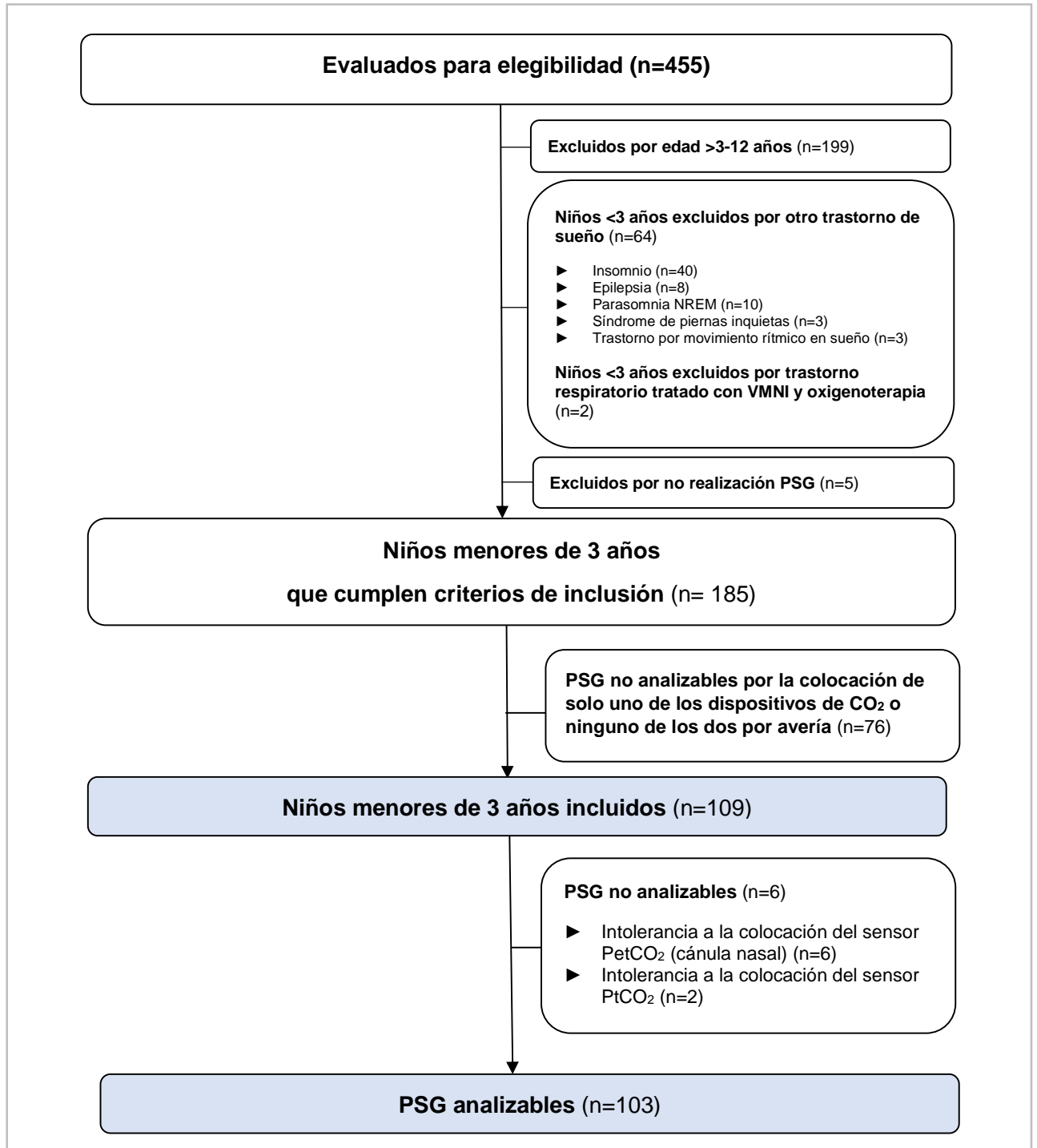
5.3. Subestudio 3. Monitorización de CO₂ espirado o end-tidal y CO₂ transcutáneo durante el sueño en niños menores de tres años con sospecha de apnea del sueño

De los 109 niños que cumplieron todos los criterios de inclusión y ningún criterio de exclusión, seis (5.5%) no toleraron la colocación del sensor de cánula nasal del PetCO₂ desde el inicio del registro de la PSG, y dos (1.8%) no toleraron la colocación del sensor del PtcCO₂ (p=0.125). Así, la muestra incluida para el análisis del uso de los sensores de cuantificación no invasiva de la PaCO₂ durante la PSG fue de 103 niños (Figura 18).

5.3.1. Descripción de la muestra de niños menores de 3 años con sospecha de AOS y PSG analizables.

Las características demográficas y clínicas y los hallazgos de la PSG de la muestra finalmente incluida se resumen en las tablas 14 y 15. Sesenta y ocho niños (66.0%) fueron diagnosticados con AOS: 25 (24.3%) fueron leves, 9 (8.7%) moderados y 34 (33.0%) graves.

Figura 18. Diagrama de flujo del subestudio 3



Abreviaciones: AOS, apnea obstructiva del sueño; NREM, sueño sin movimientos oculares rápidos; PSG, polisomnografía convencional; VMNI, ventilación mecánica no invasiva.

Tabla 14. Características demográficas y clínicas de la población de estudio (n=103).

Variables	
Edad, años	2.3 (1.1)
Sexo, varón	53(51.5)
Raza	
Blanca	83 (80.6)
Hispánica	16 (15.5)
Negra	1 (1.0)
Asiática	3 (2.9)
Prematuridad	18 (17.5)
IMC z-score, Kg/m ²	0.0 (1.7)
Obesidad	10 (9.7)
Reflujo gastroesofágico	9 (8.7)
Grado amigdalal y adenoides	
No hipertrofia	26 (25.2)
Hipertrofia leve-moderada	27 (26.2)
Hipertrofia grave	50 (48.5)
Comorbilidad neurológica ^a	26 (25.2)
Comorbilidad respiratoria ^b	54 (52.4)

Nota: Variables continuas expresadas como media \pm desviación estándar (DE). Variables categóricas expresadas como n (porcentaje).

Abreviaciones: IMC z-score, desviación estándar del índice de masa corporal.

^a Comorbilidad neurológica: retraso global del desarrollo (n=6), síndrome Prader-Willi (n=5), malformación Arnold-Chiari (n=5), atrofia muscular espinal (n=2), disgenesia de tronco (n=2), síndrome Down (n=2), miopatía congénita (n=1), enfermedad mitocondrial (n=1), enfermedad metabólica (n=1), trastorno del espectro autista (n=1).

^b Comorbilidad respiratoria: infecciones respiratorias de repetición de la vía aérea superior (n=52), laringomalacia (n=1), displasia broncopulmonar (n=1).

Tabla 15. Características polisomnográficas de la población de estudio (n=103).

VARIABLES	
TTR, min	257.8 (226.2-301.1)
TTS, min	178.5 (138.0-216.5)
Eficiencia de sueño, %	77.8 (62.3-86.7)
Sueño NREM, %TTS	84.9 (79.3-88.8)
Sueño REM, %TTS	15.2 (11.1-20.9)
Pacientes sin sueño REM	6 (5.8)
Índice de arousal, No./h	16.6 (11.7-22.2)
Índice de arousal respiratorio, No./h	4.3 (1.0-14.2)
IAHO, eventos/h	2.5 (0.3-18.1)
SpO ₂ mínima, %	90.0 (86.0-93.0)
CT90, %	0.0 (0.0-0.2)
IDO3, No./h	2.5 (0.7-8.3)
PetCO ₂ basal, mmHg	35.0 (32.0-35.0)
PtcCO ₂ basal, mmHg	38.0 (36.0-40.0)

Variables continuas expresadas como mediana (rango intercuartil, RIC). Variables categóricas expresadas como n (porcentaje).

Abreviaciones: CT90, porcentaje total de tiempo total de sueño con saturación <90%; NREM, sin movimientos oculares rápidos; REM, movimientos oculares rápidos; IAHO, índice de apnea-hipopnea obstructiva; IDO3, índice de desaturación ≥3%; PetCO₂, CO₂ espirado o end-tidal; PtcCO₂, CO₂ transcutáneo; SpO₂, saturación de oxígeno; TTR, tiempo total de registro; TTS, tiempo total de sueño.

5.3.2. Calidad e interpretabilidad de las señales de cuantificación no invasiva de la PaCO₂.

Durante el estudio del sueño, un mayor número de niños requirieron la intervención del técnico para la recolocación del PetCO₂ que para el PtcCO₂, 85 niños (82.5%) frente a 16 (15.5%), respectivamente ($p < 0.001$), con un número de intervenciones por niño también superior, 2 (0-12) frente a 0 (0-3), respectivamente ($p < 0.001$). La intervención del técnico para mejorar la señal del PetCO₂ se debió principalmente a una mala tolerancia con la retirada voluntaria de la cánula nasal durante la vigilia (36.9%) o a una mala señal por respiración bucal (34.0%). Otras causas de mala señal del PetCO₂ fueron la obstrucción de la cánula nasal por secreciones, taquipnea, desplazamiento de la cánula nasal por movimientos involuntarios durante el sueño y fallo del equipo durante el estudio. El sensor del PtcCO₂ requirió ser recolocado debido a mala tolerancia en un niño (1.0%) y por la ausencia de valores de PtcCO₂ o artefacto en 15 (14.5%).

En general, el porcentaje de TTR con señal no interpretable fue mayor para el PetCO₂ que para el PtcCO₂: 48.6% (23.9-75.6) y 0.0% (0.0-9.0), respectivamente ($p < 0.001$). También se observaron diferencias en los porcentajes de TTS, 31.2% (10.0-82.2) con el PetCO₂ y 0.0% (0.0-0.0) con el PtcCO₂ ($p < 0.001$). La señal de PetCO₂ fue no interpretable durante >50% del TTR en 48 (46.6%) de los estudios PSG en comparación con 5 (4.9%) con PtcCO₂ ($p < 0.001$). Encontramos que la pérdida de la señal de PetCO₂ se asoció con la presencia de hipertrofia adenoamigdalar grave, AOS grave y una menor eficiencia del sueño (Tabla 16). Por el contrario, la presencia de comorbilidad respiratoria o neurológica, muy frecuentes en nuestra serie, no se asoció a un mayor tiempo de mala señal de PetCO₂.

5.3.3. Detección de hipoventilación durante el sueño

Durante el tiempo con señal interpretable de PetCO₂ y PtcCO₂, los valores medios y máximos de PetCO₂ fueron inferiores a los de PtcCO₂: 36.0 mmHg (RIC 31.5-37.7) frente a 43.3 mmHg (RIC 39.4-45.2), respectivamente ($p < 0.001$) y 40.0 mmHg (RIC 37.4-42.3) frente a 46.9 mmHg (RIC 42.5-50.2), respectivamente ($p < 0.001$). De acuerdo con el método de Bland-Altman (185) el sesgo y los límites de concordancia fueron 9.80 mmHg (IC 95% 7.77-11.84, $p < 0.001$) para los valores medios y 7.83 mmHg (IC 95% 6.12-9.54, $p < 0.001$) para los valores máximos (Figura 19).

Durante el sueño, el número de estudios PSG con un buen grado de correlación para el valor medio y máximo de PetCO₂ y PtcCO₂, con una diferencia entre los dos de ≤ 4 mmHg, fue del 26.2% y 29.1%, respectivamente (Tabla 17).

Como consecuencia, la detección de hipoventilación durante el sueño según los criterios de la AASM fue diferente según el sensor utilizado: se observó en ocho niños (7.8%) con el PtcCO₂, pero en ninguno (0.0%) con el PetCO₂ ($p=0.008$). No difirió entre los niños con y sin comorbilidades neurológicas ($p=0.230$). De acuerdo con las otras definiciones de hipoventilación publicadas en la literatura (valor máximo de CO₂ >50 mmHg, CO₂ >50 mmHg durante >2% del TTS y valor de CO₂ >10 mmHg durante el sueño por encima del valor basal), los porcentajes obtenidos con ambos sensores, PtcCO₂ y PetCO₂, fueron 26.2% frente a 1.9% respectivamente ($p<0.001$), 19.4% frente a 0.0% ($p<0.001$) y 2.9% frente a 1.0% ($p=0.625$).

Table 16. Variables clínicas y PSG con señal no interpretable de PetCO₂.

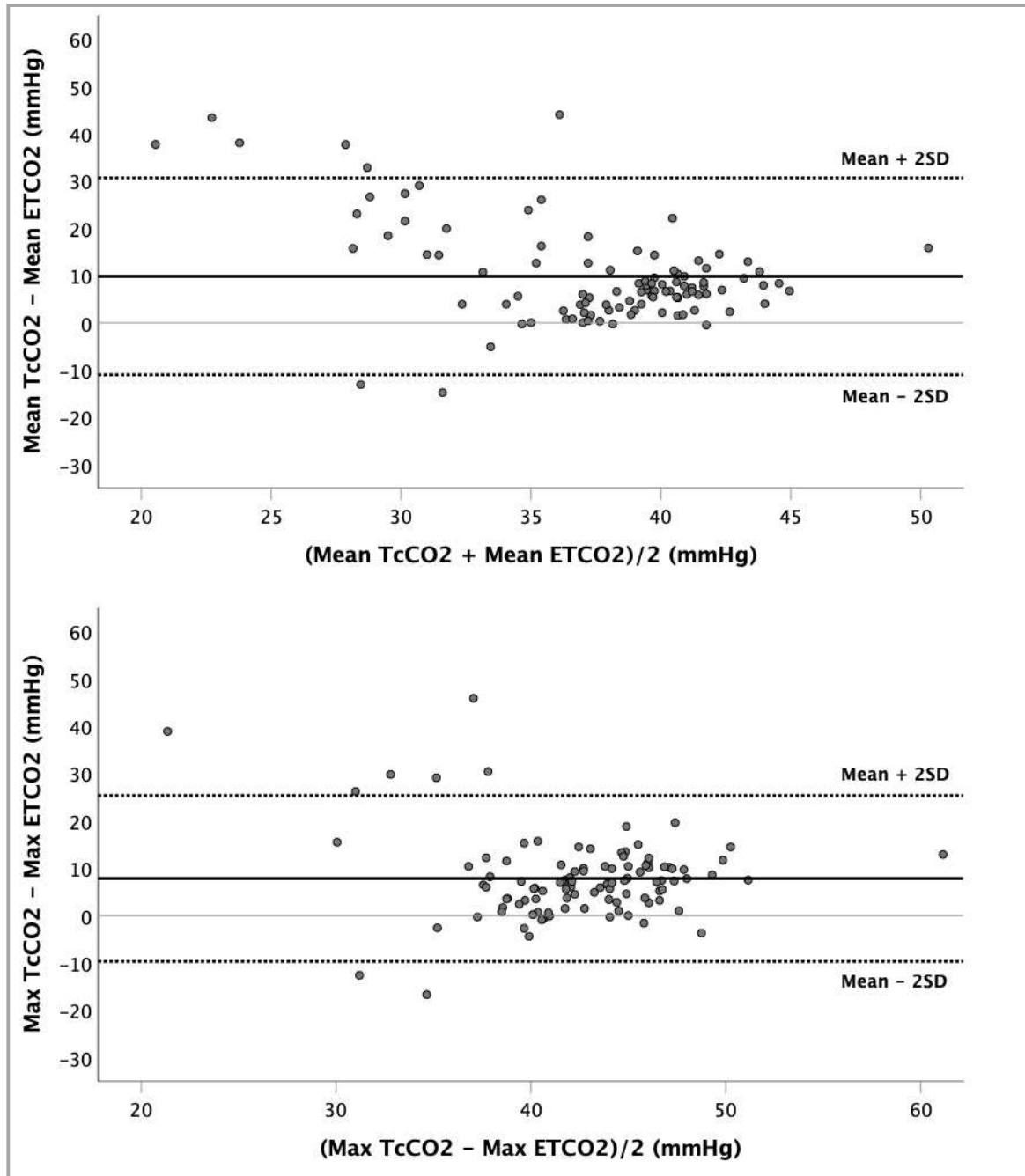
Variables	Porcentaje de TTR con señal PetCO ₂ no interpretable		p-valor
	<50% (n = 55)	≥50% (n = 48)	
Edad, años	2.4 (1.2)	2.2 (1.1)	0.623
Sexo, varón	25 (45.5)	28 (58.3)	0.192
Obesidad	7 (12.7)	3 (6.3)	0.337
Hipertrofia adenoamigdalal grave	19 (34.5)	31 (64.5)	0.002
Comorbilidad respiratoria	25 (45.5)	29 (60.4)	0.129
Comorbilidad neurológica	19 (34.5)	7 (14.6)	0.020
TTS, min	189 (173.5-238.0)	152.7 (105.7-198.1)	<0.001
Eficiencia de sueño, %	81.1 (71.3-89.3)	68.4 (48.8-83.7)	<0.001
Índice de arousal, No./h	13.8 (11.1-19.0)	18.6 (14.2-30.0)	0.002
Gravedad AOS			<0.001
No AOS	25 (45.5)	10 (20.8)	
Leve	15 (27.3)	10 (20.8)	
Moderado	6 (10.9)	3 (6.3)	
Grave	9 (16.4)	25 (52.1)	

Variables continuas expresadas como media ± desviación estándar (DE), o mediana (rango intercuartil, RIC).

Variables categóricas expresadas como n (porcentaje).

Abreviaciones: IAHO, índice de apnea-hipopnea obstructiva; AOS, apnea obstructiva del sueño; PetCO₂, CO₂ espirado o end-tidal; TTR, tiempo total de registro; TTS, tiempo total de sueño.

Figura 19. Estudio de la concordancia entre el PetCO₂ y PtcCO₂ mediante el gráfico de Bland-Altman.



Abreviaciones: PtcCO₂, CO₂ transcutáneo; PetCO₂, CO₂ espirado o end-tidal.

Tabla 17. Diferencias entre los valores medio y máximo de PetCO₂ y PtcCO₂ durante el sueño.

Variables	PtcCO ₂ medio - PetCO ₂ medio			PtcCO ₂ máximo – PetCO ₂ máximo		
	< -4	-4 - 4	>4	< -4	-4 - 4	>4
Diferencia, mmHg	< -4	-4 - 4	>4	< -4	-4 - 4	>4
No. PSG	3	27	103	3	30	70
% PSG	2.9	26.2	70.9	2.9	29.1	68.0
IAHO, eventos/h	13.9±10.8 (1.8-22.5)	12.9±19.9 (0-77.2)	16.3±27.2 (0-165.5)	7.0±8.9 (1.8-17.3)	14.2±18.9 (0.8-77.2)	16.2±27.8 (0-165.5)

Nota: Valores IAHO expresados como mediana (rango intercuartil, RIC).

Abreviaciones: IAHO, índice de apnea-hipopnea obstructiva; PetCO₂, CO₂ espirado o end-tidal; PSG, polisomnografía convencional; PtcCO₂, CO₂ transcutáneo.

6. DISCUSSION

6. DISCUSIÓN

Los resultados de esta tesis doctoral muestran en una amplia serie clínica de niños remitidos por sospecha de AOS a una unidad de sueño que la presencia de AOS en niños menores de 3 años es frecuente y presenta unas características clínicas diferenciales. Con respecto a los niños de entre 4 y 12 años, los niños menores de 3 años muestran una mayor prevalencia de casos graves, de hipertrofia adenoamigdalar, bajo peso e infecciones respiratorias de repetición de VAS. Estas características diferenciales, objetivadas en el subestudio 1, se asocian a una peor tolerancia de la cánula nasal y conducen a un peor comportamiento de los sensores de flujo por cánula nasal y de PetCO₂, habituales en el registro polisomnográfico. Como consecuencia de estas limitaciones en estos sensores fundamentales, evidenciadas en los subestudios 2 y 3, la AOS en el rango de edad estudiado en esta tesis puede resultar infradiagnosticada y su gravedad subestimada.

En línea con la literatura previa, el 62.6% de nuestra muestra de niños menores de 3 años presentó AOS, y el 50.9% fue grave, proporción superior a la presente en los niños más mayores (175,186,187). Algunos autores reportan cifras de hasta el 85% de AOS moderada-grave (186,188–190) en series de edad similar pero con una amplia representación de niños afroamericanos (entre un 13.3% a un 84.8%), en los que se sabe que la AOS grave es más frecuente (22,24,191,192). En comparación, nuestros hallazgos pertenecen a una población de estudio predominantemente de raza blanca, que representa la mayoría en nuestro país, y con mayor presencia de hispanos, que también se ha sugerido como factor de riesgo de AOS (189,190,193).

La AOS en nuestra muestra de niños menores de 3 años se ha asociado a hipertrofia adenoamigdalar en más del 90% de los casos, un valor superior al previamente reportado. Es conocido que la hipertrofia adenoamigdalar es un factor de riesgo para el desarrollo de la AOS tipo I (174,194–196). Su influencia es menor en los niños mayores, que tienen una VAS más grande y en quienes el papel de la obesidad en el desarrollo de la AOS es más relevante (119,174,186,196). Selvadurai y cols. (186) encontraron que en una serie de 66 niños menores de 3 años con AOS, el 42% tenían hipertrofia adenoidea y el 58% hipertrofia amigdalar, variables recogidas de forma retrospectiva a partir de la historia clínica, sin detallar metodología de medición del tamaño adenoamigdalar. Rayasam y cols. (190) también encontraron un 52.8% de hipertrofia amigdalar en 413 niños menores de 3 años con AOS, pero no recogieron la

hipertrofia adenoidea. Estas limitaciones pueden haber conducido a una menor proporción de hipertrofia adenoamigdalar en estas series de niños en relación con nuestro estudio, en el que el tamaño adenoamigdalar fue evaluado de forma cuidadosa mediante la metodología propuesta por Cohen y Konak (181) y por Brodsky (180). Se sabe que la hipertrofia adenoamigdalar, junto a otras alteraciones identificadas en nuestros niños menores de 3 años como son las infecciones recurrentes de la VAS, y la presencia de síndromes neurológicos o alteraciones anatómicas relacionadas con la AOS, se han asociado con la respiración bucal (174). Asimismo, Guilleminault y cols. (197) en una serie de 500 niños con AOS, encontraron que el 15% presentaban respiración bucal durante el sueño. De forma similar, en un trabajo reciente en niños de 3 a 18 años con AOS, se observó la presencia de respiración bucal en vigilia en el 41% de los casos y su frecuente asociación a obstrucción nasal por hipertrofia adenoidea o de cornetes (198). En el contexto del presente trabajo, es interesante destacar que la identificación de las hipopneas y las limitaciones del flujo puede no ser posible durante estos periodos de respiración bucal, como se ha podido observar en algunos estudios en adultos con respiración bucal debido a obstrucción nasal, por una pérdida de la señal de flujo aéreo en la PSG (164,167). Sin embargo, la influencia de la hipertrofia adenoamigdalar en la señal de flujo aéreo durante la PSG como ha sido evaluada en el subestudio 2 no había sido estudiada previamente.

Existe evidencia de que las infecciones respiratorias víricas contribuyen al desarrollo de la obstrucción nasofaríngea y a la patogenia de la AOS en los niños pequeños (199). Se han sugerido dos mecanismos por los que los virus respiratorios podrían alterar la VAS en los primeros años de vida: edema e inflamación nasofaríngea crónica y aumento del tejido linfoide (200). Los virus respiratorios se detectan en las amígdalas hipertróficas de los niños con AOS (200), lo que sugiere la presencia de factores moleculares inducidos por virus que impulsan la linfoproliferación local, la inflamación y la remodelación. En este sentido, sabemos que los virus respiratorios inducen la secreción de citoquinas proinflamatorias y factores de crecimiento como el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) en la nasofaringe (201), que pueden contribuir al aumento del tamaño de amígdalas y adenoides. Adicionalmente estudios previos en niños con AOS (202) han identificado niveles elevados de citoquinas proinflamatorias de la VAS (TNF-alfa, IL-6 e IL-1alfa) en adenoides y amígdalas. Estos hallazgos sugieren un vínculo patogénico entre las infecciones víricas y el empeoramiento del estado proinflamatorio en la nasofaringe de los niños con AOS. En nuestros pacientes menores de tres años con AOS, los elevados porcentajes de hipertrofia adenoamigdalar y de infecciones

de repetición de la VAS hacen pensar en un incremento de la resistencia nasofaríngea de una VAS ya proporcionalmente más estrecha que la de los niños de edad superior, que favorecería su colapso durante el sueño de forma concordante con nuestros resultados.

Nuestros resultados apoyan que la intervención quirúrgica temprana en niños menores de 3 años podría ser beneficiosa, de forma similar a lo demostrado en el único ensayo controlado aleatorizado disponible, realizado en niños de edades comprendidas entre 5 y 9 años (91). En este ensayo los autores encontraron que la adenoamigdalectomía precoz, comparada a la conducta expectante, condujo a una mejoría en los síntomas, conducta y calidad de vida, así como en los parámetros de la PSG. Resulta lógico pensar que en niños de edad inferior como los estudiados por nosotros el diagnóstico y tratamiento precoz conduciría a evitar la persistencia de AOS y al desarrollo de comorbilidades. Sin embargo, disponemos de pocos trabajos en este grupo de edad. La literatura disponible a día de hoy revela que los niños menores de 3 años son un grupo de edad con más riesgo de AOS residual tras la adenoamigdalectomía con cifras que oscilan entre el 21% y el 89% de los casos, con una menor frecuencia de remisión de la AOS en los niños con comorbilidades médicas, muy frecuentes en nuestra serie como en otras de la literatura (188,203–206). Adicionalmente, se ha descrito que este grupo de edad tiene un riesgo mayor de desarrollar complicaciones respiratorias y no respiratorias en relación con la cirugía (203–207). Todo ello orienta a la necesidad de tratamientos alternativos o complementarios a la cirugía, como la terapia farmacológica antiinflamatoria con corticosteroides tópicos nasales o los inhibidores de los leucotrienos (208). Los leucotrienos y sus receptores están presentes en el tejido adenoamigdar, y los estudios in vitro han demostrado que los antagonistas de los leucotrienos reducen la proliferación de células adenoamigdalinas (209). Diferentes ensayos clínicos así como un reciente metaanálisis que incluyó 668 niños con AOS de 2 a 5 años han demostrado que la terapia antiinflamatoria puede reducir el IAH y puede mejorar la SpO₂ durante el sueño (208).

Nuestra muestra de niños ≤ 3 años presentó una amplia distribución del peso corporal, similar a lo reportado por Qubty y cols. (176) al identificar comorbilidades en lactantes menores de 17 meses de vida con AOS. El bajo peso fue un hallazgo frecuente en nuestra serie (21.1%), mientras que la de obesidad fue inferior a la reportada en los niños más mayores (176). En las primeras descripciones de AOS en niños, las tasas de bajo peso alcanzaban hasta el 56%, probablemente por tratarse de casos de AOS de larga evolución y más graves (99,100). Estudios posteriores confirmaron esta asociación y la AAP (139) y la ERS (67,150) identifican

el bajo peso y el retraso del crecimiento como una complicación grave de la AOS infantil no tratada, especialmente en los niños más pequeños como los estudiados por nosotros (210). Esta complicación sería secundaria al incremento del gasto energético debido al aumento del trabajo respiratorio durante el sueño, a una ingesta menor de calorías debido a anorexia y disfagia por la hipertrofia amigdalina, y a una disminución de la secreción nocturna de la hormona de crecimiento, del factor de crecimiento insulínico tipo 1 o somatomedina C (IGF-1) y de la proteína transportadora 3 del factor de crecimiento similar a la insulina (IGFBP-3) (101,102). La causalidad de la AOS en esta asociación vendría reforzada por los resultados del metaanálisis citado anteriormente, en el que se demuestra que tras realizar la adenoamigdalectomía en los niños afectados de AOS se produce un aumento significativo del peso, la altura y de los niveles de IGF-1 y de IGFBP-3 (101,103,210). En el contexto del presente estudio, la elevada prevalencia de bajo peso en nuestra muestra de niños menores de 3 años y la mencionada observación de su papel como factor de riesgo en la persistencia de la AOS postquirúrgica (187), apoyarían la necesidad de un diagnóstico precoz de la AOS y de su evaluación con herramientas adecuadamente contrastadas como se ha realizado en los subestudios 2 y 3.

Otros factores diferenciales de riesgo relacionados con la AOS en los niños menores de 3 años respecto a los niños más mayores y adultos han sido reportados en la literatura como la prematuridad (24,174,176), la laringomalacia (176,211,212), el reflujo gastroesofágico (176,205,211), las malformaciones craneofaciales adquiridas o congénitas (213) y los trastornos neuromusculares (214). Nosotros no hemos encontrado diferencias en este sentido entre los niños menores de 3 años y los más mayores, con poca presencia de niños prematuros, laringomalacia o reflujo gastroesofágico en ambos grupos. Por el contrario, nuestra muestra incluyó una gran proporción de niños con comorbilidad neurológica no solo en el grupo de los niños más pequeños (21.9%) sino también en el rango de edad de 4 a 12 años (18.2%), probablemente reflejo del tipo de paciente complejo que es derivado a un hospital de tercer nivel.

La presencia de hipoventilación en niños menores de tres años con sospecha de AOS no ha sido estudiada específicamente con anterioridad, y la prevalencia detectada en nuestros pacientes es inferior a la previamente reportada en niños de mayor edad, asociada probablemente a una mayor presencia de obesidad (178,215,216). Estudios previos en niños de 0.1 a 18 años con AOS, con un 31% al 56% de niños con sobrepeso-obesidad, evidencian que el 13-17% cumplen criterios de hipoventilación, según la definición de la AASM

(4,6,184,217), con valores de $\text{PaCO}_2 > 50\text{mmHg}$ durante el 9.1-10% del TTS (215,216), similar a lo encontrado por nosotros en niños entre 4 y 12 años. Solo un estudio incluyó niños menores de 5 años, pero los resultados presentados se referían a la muestra total de niños, sin detallar aspectos diferenciales en función de la edad (178). Además, un hallazgo a destacar de nuestro estudio fue la presencia de hipoventilación en niños sin AOS, ya reportada previamente en estudios de niños más mayores, con proporciones de hasta el 2.2% en población pediátrica general (218) y entre el 5 y 12% en muestras clínicas de niños con sospecha de AOS pero con ausencia de apneas e hipopneas en la PSG (178,215). Esto refleja la importancia clínica de incluir la monitorización de la PCO_2 en los estudios polisomnográficos en niños con sospecha de AOS. Sin embargo, surgen dudas de la viabilidad de las técnicas de estudio actuales, en concreto del PetCO_2 por depender de una señal de flujo aéreo nasal fiable, así como de la capacidad de los niños más pequeños de tolerar el sensor nasal. Estas dudas son las que motivaron el subestudio 3 de la Tesis que discutiremos más adelante.

En la evaluación de los sensores de flujo realizada en el subestudio 2, la capacidad de la cánula nasal para detectar los eventos respiratorios fue inferior a la del termistor, debido a un mayor tiempo de sueño con una señal no interpretable. Los factores subyacentes a esta limitación fueron una peor tolerancia de la cánula y una señal de mala calidad asociada a la presencia de hipertrofia adenoamigdalal.

El uso de ambos sensores de flujo, cánula y termistor, es el *gold standard* utilizado en los registros polisomnográficos y desde su introducción la cánula nasal mostró su mayor sensibilidad en la detección de algunos eventos respiratorios, especialmente las obstrucciones parciales de la VAS o hipopneas. Sin embargo, nuestros resultados muestran limitaciones en el uso de este sensor en el niño menor de 3 años no descritos previamente. En nuestros pacientes, el uso de la cánula como único sensor de flujo condujo a un infradiagnóstico de la AOS y una infravaloración de su gravedad. Estos resultados contrastan con los de múltiples estudios en adultos (158,163–167,219). Estudios previos en niños también habían reportado resultados similares (169,173). Sin embargo, estos estudios evaluaron muestras pequeñas e incluyeron muy pocos (169,171–173) o ningún niño menor de tres años (170). Además, en sus comparaciones de ambos sensores de flujo algunos autores solo incluyeron trazados polisomnográficos seleccionados de buena calidad para ambos sensores (170). Contrariamente, en nuestro estudio se estudió una amplia serie de pacientes con frecuentes comorbilidades y que cubría todo el espectro de gravedad de la AOS. Este enfoque “de vida

real" refleja en sus resultados la dificultad de estudiar este grupo de pacientes en las unidades de sueño.

Nosotros encontramos un peor comportamiento de la cánula respecto al termistor para detectar los episodios obstructivos de la VAS debido a que su potencial mayor sensibilidad se vio superada por un menor tiempo disponible para el análisis de la señal. A pesar de utilizar una PSG vigilada de forma continuada por personal experto, 40% de nuestros pacientes presentaron una señal de cánula no interpretable más del 25% del tiempo de sueño registrado. Nuestro estudio es el primero focalizado en este aspecto y concuerda con un trabajo previo en 30 niños que apuntaba la presencia de problemas con la cánula nasal como sensor de flujo especialmente en los niños más pequeños (173).

Los factores identificados por nosotros como relacionados con la no interpretabilidad de la señal de cánula fueron una mala tolerancia del sensor, que requirió la frecuente intervención del técnico de sueño, y la presencia de hipertrofia adenoamigdalara. Previamente, en una serie de 10 niños con una edad media de 5 años Verginis y cols. (172) reportaron peor tolerancia de la cánula respecto al termistor. Asimismo, es posible que, en nuestros pacientes, al depender de cambios en la presión nasal la señal de la cánula pueda perderse más fácilmente por desplazamiento o bloqueo por secreciones que la señal del termistor, sensible exclusivamente a cambios en la temperatura del flujo aéreo oronasal. La presencia de un elevado porcentaje de pacientes con comorbilidades respiratorias o neurológicas puede haber disminuido la tolerancia a los sensores de flujo en nuestros pacientes.

Como se comentó respecto al subestudio 1, la presencia de hipertrofia adenoamigdalara fue prácticamente constante entre nuestros pacientes menores de tres años. En el subestudio 2 la presencia de hipertrofia grave se asoció a la presencia de mala señal de flujo por cánula nasal. En adultos, la presencia de respiración bucal secundaria a obstrucción nasal se ha asociado con una mala señal de cánula en la PSG, pero no del termistor (164,167). Sin embargo, la influencia de la hipertrofia adenoamigdalara sobre la señal de flujo obtenida mediante cánula no había sido estudiada previamente. Dada la prevalencia de esta hipertrofia y su relevancia en la patogenia de la AOS infantil, especialmente en el fenotipo I sin obesidad estudiado en esta tesis, esta evaluación cobra especial significado. En apoyo de nuestros hallazgos, es conocido que la hipertrofia adenoamigdalara, frecuentemente asociada a infecciones recurrentes de la VAS, y la presencia de comorbilidad neurológica o alteraciones anatómicas relacionados con la

presencia de AOS, han sido asociadas con la presencia de respiración bucal en niños menores de 3 años (174).

Los resultados del subestudio 2 sugieren la posibilidad de infradiagnóstico e infravaloración de la AOS en niños menores de tres años debido a episodios obstructivos durante el sueño no detectados debido a la ausencia de señal de cánula y a la reconocida menor sensibilidad del termistor para detectar hipopneas obstructivas, muy frecuentes en esta población. Podemos especular que todo ello podría comportar un incremento en las consecuencias neurocognitivas, cardiovasculares y metabólicas que han sido relacionadas con la AOS infantil en los últimos años (9,15,67,139). Aunque la poligrafía respiratoria no se recomienda en niños pequeños (150) en ocasiones se considera una alternativa en caso de no disponer de PSG (67); en este caso nuestros resultados serían especialmente relevantes si se utilizan dispositivos de poligrafía disponibles en el mercado y que utilizan exclusivamente la cánula nasal como sensor de flujo (220). Otras posibles consecuencias de la infraestimación de la AOS sería su potencial impacto en la aparición de complicaciones tras el tratamiento quirúrgico de la AOS así como en la correcta detección del AOS residual postcirugía, aspectos ya comentados previamente y de especial relevancia en el niño de menos de tres años (153,211).

En la comparación de los sensores no invasivos de PaCO₂ realizada en el tercer subestudio, el comportamiento del sensor de cánula detallado en los párrafos anteriores repercutió en la medición de la PetCO₂. Como consecuencia, la efectividad de la PetCO₂ para detectar la presencia de hipoventilación durante el sueño en niños menores de tres años fue inferior a la conseguida mediante la monitorización de PtcCO₂. Este peor rendimiento fue debido a un mayor porcentaje del tiempo de sueño con señal no interpretable. Los hallazgos de este subestudio han sido en parte recogidos en una reciente publicación de nuestro grupo (221).

El sensor de PetCO₂ fue peor tolerado que el de PtcCO₂ ya desde un inicio y requirió de más intervenciones por parte del técnico de sueño en un intento de mejorar la señal. De forma similar a la cánula nasal como sensor de flujo, la señal de PetCO₂ se vio también alterada principalmente por una mala tolerancia y la presencia de respiración bucal y condujo a un elevado porcentaje de registro con señal no interpretable. Aunque algunos estudios han evaluado la determinación de PetCO₂ en niños (178,215), nuestro estudio es el primero focalizado en niños de menos de tres años y evidencia unas limitaciones previamente no descritas en la detección de hipoventilación en esta población.

Los principales factores asociados con la pérdida de la señal de PetCO₂ fueron la presencia de hipertrofia adenoamigdalárica grave, de AOS grave y una menor eficiencia de sueño. El efecto de la hipertrofia adenoamigdalárica ya ha sido señalado anteriormente respecto a la señal de flujo por cánula nasal, y cabe aquí también atribuir la mala señal de PetCO₂ a la presencia de respiración bucal en nuestros pacientes. La pérdida de la señal por la presencia de frecuentes episodios de apnea-hipopnea, esperable aunque previamente no descrita, podría ser relevante desde el punto de vista clínico por la imposibilidad de detección de fases de hipoventilación en los pacientes con AOS grave.

Los valores de PtcCO₂ y PetCO₂ mostraron una baja concordancia en nuestros pacientes. Previamente se había descrito una mayor concordancia con ambos métodos pero con una dispersión de valores más amplia que la presentada en nuestros pacientes (178). En contraste, nuestros hallazgos se ajustan a lo esperable con ambas técnicas (222) y concuerdan con los valores previamente descritos durante la PSG en niños (177). Como consecuencia de todo ello la detección de hipoventilación durante el sueño de acuerdo con los criterios establecidos por la AASM difirieron notablemente con ambos sensores, no detectando ningún caso el sensor de PetCO₂. La presencia de hipoventilación en niños menores de tres años con sospecha de AOS no ha sido estudiada específicamente con anterioridad, y la prevalencia detectada en nuestros pacientes es inferior a la previamente reportada en niños de mayor edad (178,214). En nuestra serie descrita en el subestudio 1, también encontramos una mayor prevalencia de hipoventilación en el subgrupo de pacientes de edad superior a 3 años. Cabe hipotetizar que, aunque todavía encuadrables por edad en el AOS tipo I, sus características de mayor prevalencia de sobrepeso/obesidad y quizás la presencia de AOS no detectado durante más años puede ir condicionando esta mayor tendencia a hipoventilar durante el sueño a pesar de un AOS no más grave.

Varias limitaciones deben ser consideradas en los 3 apartados de la tesis. Primera, todos los niños estudiados habían sido referidos por sospecha de AOS y frecuentemente presentaban comorbilidades que hacían más dificultosos los estudios polisomnográficos (135). Los resultados de los tres subestudios no pueden ser extrapolados a la población general infantil. Segunda, los niños menores de 3 años fueron estudiados mediante una PSG realizada en horario diurno. Esta metodología, motivada en nuestra unidad por la intención de disminuir las largas listas de espera, se ha aplicado anteriormente con éxito en niños (153,182,183,211). En nuestros pacientes condujo a una eficiencia y estructura de sueño superponibles a la obtenida mediante PSG nocturna en los niños de más de tres años y creemos que no afectó a nuestros

resultados. Tercera, en la evaluación de la señal de flujo no utilizamos sensores de presión intraesofágica o un neumotacógrafo porque consideramos que estos métodos intrusivos, no habituales en la práctica clínica, podrían haber condicionado la fragmentación del sueño y la disminución de su eficiencia alterando nuestros resultados. Cuarta, para evitar una potencial interacción entre ambos sensores de flujo en el segundo subestudio, un diseño alternativo habría sido proceder a su comparación en dos estudios realizados con cada sensor de forma separada. Sin embargo, nuestra metodología utilizando ambos sensores simultáneamente es la usual en la práctica clínica y creemos que nuestros resultados reflejan los problemas asociados con esta práctica. Quinta, nosotros pensamos que la diferencia de tiempo con señal interpretable entre los dos sensores de PaCO₂ ha determinado la falta de concordancia entre ellos. Sin embargo, aunque los periodos de mala señal de PetCO₂ fueron cuidadosamente eliminados del análisis, no podemos descartar la presencia de falsos valores bajos debidos a respiración bucal no detectada, volúmenes corrientes bajos u obstrucción parcial del sensor por secreciones.

7. CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

1. Entre los niños con AOS menores de 12 años, el subgrupo de niños menores de 3 años presenta más frecuentemente una AOS grave, acompañada de una mayor prevalencia de bajo peso, de hipertrofia adenoamigdalar y de comorbilidad respiratoria, así como una menor eficiencia de sueño. Los casos de hipoventilación son más frecuentes entre los niños >3 - 12 años.
2. En los niños menores de 3 años con sospecha de AOS, la capacidad de la cánula nasal para detectar episodios obstructivos durante el sueño es menor que la reportada previamente en niños más mayores y adultos. Esto se relaciona con una peor tolerancia al sensor y la frecuente presencia de hipertrofia adenoamigdalar en estos pacientes, pudiendo conducir a una subestimación de la AOS debido a eventos no detectados por la ausencia de señal de cánula nasal y a una menor sensibilidad del termistor en la detección de hipopneas obstructivas.
3. En niños menores de 3 años con sospecha de AOS, la capacidad del PetCO₂ para detectar la hipoventilación del sueño fue inferior a la del PtcCO₂, debido a la presencia de un mayor tiempo de registro con una señal no interpretable. Los factores subyacentes a esta limitación fueron la peor tolerancia del sensor de PetCO₂ y la presencia de hipertrofia adenoamigdalar grave, AOS grave y menor eficiencia del sueño, que ocurren con frecuencia en este grupo de edad. Aunque se ha recomendado el uso simultáneo de ambos sensores, esta práctica conlleva un aumento de costes, y nuestros resultados sugieren que su valor en niños menores de tres años es limitado.

8. LINEAS DE FUTURO

8. LINEAS DE FUTURO

Nuestro estudio ha permitido una descripción de las características diferenciales de los niños menores de 3 años que presentan AOS, grupo del que se disponía de poca información previa. Fruto de esta caracterización, con presencia frecuente de hipertrofia adenoamigdalar grave y AOS grave, surge la necesidad de evaluar el manejo terapéutico de esta población, concretamente la investigación de vías alternativas o complementarias a la cirugía y el seguimiento de la AOS residual postcirugía.

La cánula nasal, el sensor prínceps en adultos y niños mayores de 3 años para detectar la obstrucción parcial de la VAS durante el sueño durante la polisomnografía presenta notables limitaciones en niños menores de 3 años. Este hallazgo abre nuevas vías de trabajo centradas en la investigación de alternativas a este sensor.

La determinación no invasiva de la PaCO₂ durante el sueño, práctica recomendada por las normativas como obligada en la polisomnografía infantil para detectar episodios de hipoventilación obstructiva, ha de recaer en los resultados obtenidos por la monitorización del PtcCO₂. Este hallazgo determina la necesidad de profundizar en el rendimiento de este sensor en este grupo de edad, concretamente en la influencia del lugar de colocación y la valoración de la necesidad o no de recalibrado durante la PSG.

9. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders (ICSD-3). 3rd edition. American Academy of Sleep Medicine, editor. Darien, IL; 2014.
2. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* [Internet]. 1993 Apr 29 [cited 2013 Jun 18];328(17):1230–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8464434>
3. Durán J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta A. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2001 Mar [cited 2013 Jun 19];163(3 Pt 1):685–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11254524>
4. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan S. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications. 1st ed. American Academy of Sleep Medicine, editor. Westchester, Illinois; 2007.
5. Berry R, Brooks R, Gamaldo C, Harding S, Marcus C, Vaughn B, et al. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications. Version 2. Darien, Illinois: American Academy of Sleep Medicine; 2012.
6. Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, Harding SM, Lloyd RM, Quan SF, et al. for the American Academy of Sleep Medicine. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications. Version 2.4. American Academy of Sleep Medicine. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2017.
7. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Original Contribution Increased Prevalence of Sleep-Disordered Breathing in Adults. *Am J Epidemiol*. 2013;177(9):1006–14.
8. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N, Mooser V, Preisig M, Malhotra A, Waeber G, Vollenweider P, Tafti M H-RJ. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med*.

- 2015;3(4):310–8.
9. Benjafield A V., Ayas NT, Eastwood PR, Heinzer R, Ip MSM, Morrell MJ, et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2022 Aug 13];7(8):687–98. Available from: </pmc/articles/PMC7007763/>
 10. Bonsignore MR, Baiamonte P, Mazzuca E, Castrogiovanni A, Marrone O. Obstructive sleep apnea and comorbidities: a dangerous liaison. *Multidiscip Respir Med* [Internet]. 2019 [cited 2022 Sep 11];14:1–12. Available from: <https://doi.org/10.1186/s40248-019-0172-9>
 11. Moradi A, Nazari SSH, Rahmani K. Sleepiness and the risk of road traffic accidents: A systematic review and meta-analysis of previous studies. *Transp Res F Traffic Psychol Behav*. 2019 Aug 1;65:620–9.
 12. Luzzi V, Mazur M, Guaragna M, Di Carlo G, Cotticelli L, Magliulo G, et al. Correlations of Obstructive Sleep Apnea Syndrome and Daytime Sleepiness with the Risk of Car Accidents in Adult Working Population: A Systematic Review and Meta-Analysis with a Gender-Based Approach. *J Clin Med*. 2022;11:3971.
 13. Hill W. On Some Causes of Backwardness and Stupidity in Children: And the Relife of these Symptoms in Some Instances by Naso-Pharyngeal Scarifications. *Br Med J* [Internet]. 1889 Sep 9 [cited 2022 Aug 18];2(1500):711. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2155685/>
 14. Guilleminault C, Eldridge FL, Simmons FB, Dement WC. Sleep apnea in eight children. *Pediatrics*. 1976 Jul;58(1):23–30.
 15. Lumeng JC, Chervin RD. Epidemiology of pediatric Obstructive Sleep Apnea. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5(2):242–52.
 16. Anuntaseree W, Rookkapan K, Kuasirikul S, Thongsuksai P. Snoring and obstructive sleep apnea in Thai school-age children: Prevalence and predisposing factors. *Pediatr Pulmonol*. 2001;32(3):222–7.
 17. Ng DKK, Kwok KL, Poon G, Chau KW. Habitual snoring and sleep bruxism in a paediatric outpatient population in Hong Kong. *Singapore Med J*. 2002 Nov;43(11):554–6.
 18. Kaditis AG, Finder, Jonathan, Alexopoulos EI, Starantzis K, Tanou K, Gampeta S, et al.

- Sleep-disordered breathing in 3,680 greek children. *Pediatr Pulmonol.* 2004;37:499–509.
19. Gislason T, Benediktsdottir B. Snoring , Apneic Episodes , and Nocturnal Hypoxemia Among Children 6 Months to 6 Years Old *. *Chest.* 1995;107:963–6.
 20. Sánchez-Armengol A, Fuentes-Pradera MA, Capote-Gil F, García-Díaz E, Cano-Gómez S, Carmona-Bernal C, et al. Sleep-related breathing disorders in adolescents aged 12 to 16 years: Clinical and polygraphic findings. *Chest.* 2001;119(5):1393–400.
 21. Anuntaseree W, Kuasirikul S, Suntornlohanakul S. Natural history of snoring and obstructive sleep apnea in Thai school-age children. *Pediatr Pulmonol.* 2005;39:415–20.
 22. Redline S, Tishler P V., Schluchter M, Aylor J, Clark K, Graham G. Risk factors for sleep-disordered breathing in children: Associations with obesity, race, and respiratory problems. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159(4):1527–32.
 23. O'Brien LM, Holbrook CR, Mervis CB, Klaus CJ, Bruner JL, Raffield TJ, et al. Sleep and Neurobehavioral Characteristics of 5- to 7-Year-Old Children With Parentally Reported Symptoms of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Pediatrics* [Internet]. 2003 Mar 1 [cited 2013 Jun 23];111(3):554–63. Available from: http://pediatrics.aappublications.org/content/111/3/554.abstract?ijkey=00aaa55f40e9a4e3e643eeb53323e898580441b4&keytype2=tf_ipsecsha
 24. Rosen CL, Larkin EK, Kirchner HL, Emancipator JL, Bivins SF, Surovec SA, et al. Prevalence and risk factors for sleep-disordered breathing in 8- to 11-year-old children: Association with race and prematurity. *J Pediatr* [Internet]. 2003 Apr 1 [cited 2022 Sep 26];142(4):383–9. Available from: <http://www.jpeds.com/article/S0022347602402302/fulltext>
 25. Brunetti L, Rana S, Lospalluti ML, Pietrafesa A, Francavilla R, Fanelli M, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in a cohort of 1,207 children of Southern Italy. *Chest.* 2001;120(6):1930–5.
 26. Castronovo V, Zucconi M, Nosetti L, Marazzini C, Hensley M, Veglia F, et al. Prevalence of Habitual Snoring and Sleep-Disordered Breathing. *J Pediatr.* 2003;142:377–82.
 27. Ali NJ, Pitson DJ, Stradling JR. Snoring, sleep disturbance, and behaviour in 4-5 year olds. *Arch Dis Child.* 1993;68(3):360–6.
 28. Sogut A, Altin R, Uzun L, Ugur MB, Tomac N, Acun C, et al. Prevalence of obstructive

- sleep apnea syndrome and associated symptoms in 3-11-year-old Turkish children. *Pediatr Pulmonol.* 2005;39(3):251–6.
29. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin H-M, Liao D, Calhoun S, Vela-Bueno A, et al. Sleep disordered breathing in children in a general population sample: prevalence and risk factors. *Sleep* [Internet]. 2009 Jun;32(6):731–6. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2690559&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 30. Li AM, So HK, Au CT, Ho C, Lau J, Ng SK, et al. Epidemiology of obstructive sleep apnoea syndrome in Chinese children: A two-phase community study. *Thorax.* 2010;65(11):991–7.
 31. Gozal D, Kheirandish-Gozal L. Cardiovascular morbidity in obstructive sleep apnea: oxidative stress, inflammation, and much more. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2008 Feb 15 [cited 2019 Aug 28];177(4):369–75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17975198>
 32. Bhattacharjee R, Kheirandish-Gozal L, Pillar G, Gozal D. Cardiovascular Complications of Obstructive Sleep Apnea Syndrome: Evidence from Children. *Prog Cardiovasc Dis* [Internet]. 2009;51(5):416–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcad.2008.03.002>
 33. Gozal D, Hakim F, Kheirandish-Gozal L. Chemoreceptors, baroreceptors, and autonomic deregulation in children with obstructive sleep apnea. *Respir Physiol Neurobiol.* 2013;185(1):177–85.
 34. Kaditis AG, Alexopoulos EI, Kalampouka E, Kostadima E, Angelopoulos N, Germenis A, et al. Morning levels of fibrinogen in children with sleep-disordered breathing. *Eur Respir J.* 2004;24(5):790–7.
 35. O'Brien LM, Serpero LD, Tauman R, Gozal D. Plasma adhesion molecules in children with sleep-disordered breathing. *Chest* [Internet]. 2006;129(4):947–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.129.4.947>
 36. Beebe DW, Gozal D. Obstructive sleep apnea and the prefrontal cortex: Towards a comprehensive model linking nocturnal upper airway obstruction to daytime cognitive and behavioral deficits. *J Sleep Res.* 2002;11(1):1–16.

37. Tan H-L, Gozal D, Kheirandish-Gozal L. Obstructive sleep apnea in children: a critical update. *Nat Sci Sleep* [Internet]. 2013 [cited 2022 Aug 24];5:109–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.2147/NSS.S51907>
38. Marcus CL, Greene MG, Carroll JL. Blood pressure in children with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:1098–103.
39. Enright PL, Goodwin JL, Sherrill DL, Quan JR, Quan SF. Blood pressure elevation associated with sleep-related breathing disorder in a community sample of white and hispanic children: The Tucson children's assessment of sleep apnea study. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003;157(9):901–4.
40. Kwok K, Ng DK, Chan C. Cardiovascular Changes in Children with Snoring and Obstructive Sleep Apnoea. *Ann Acad Med Singapore*. 2008;37(8):715–21.
41. Ai S, Li Z, Wang S, Chen S, Chan JW, Au CT, et al. Blood pressure and childhood obstructive sleep apnea: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev* [Internet]. 2022;65:101663. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2022.101663>
42. Amin RS, Carroll JL, Jeffries JL, Grone C, Bean JA, Chini B, et al. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure in children with sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169(8):950–6.
43. Li AM, Au CT, Sung RYT, Ho C, Ng PC, Fok TF, et al. Ambulatory blood pressure in children with obstructive sleep apnoea: A community based study. *Thorax*. 2008;63(9):803–9.
44. O'Driscoll DM, Foster AM, Ng ML, Yang JSC, Bashir F, Nixon GM, et al. Acute cardiovascular changes with obstructive events in children with sleep disordered breathing. *Sleep*. 2009;32(10):1265–71.
45. O'Driscoll DM, Horne RSC, Davey MJ, Hope S a, Anderson V, Trinder J, et al. Increased sympathetic activity in children with obstructive sleep apnea: cardiovascular implications. *Sleep Med* [Internet]. 2011 May [cited 2015 Feb 22];12(5):483–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21521626>
46. Geng X, Wu Y, Ge W, Feng G, Zheng L, Xu Z, et al. Ambulatory blood pressure monitoring in children with obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatr Investig*. 2019;3(4):217–22.

47. Kang KT, Chiu SN, Weng WC, Lee PL, Hsu WC. Comparisons of Office and 24-Hour Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Children with Obstructive Sleep Apnea. *J Pediatr* [Internet]. 2017;182:177-183.e2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.11.032>
48. Amin R, Somers VK, McConnell K, Willging P, Myer C, Sherman M, et al. Activity-adjusted 24-hour ambulatory blood pressure and cardiac remodeling in children with sleep disordered breathing. *Hypertension*. 2008;51(1):84–91.
49. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Liao D, Calhoun S, Fedok F, et al. Blood pressure associated with sleep-disordered breathing in a population sample of children. *Hypertension*. 2008;52(5):841–6.
50. Horne RSC, Yang JSC, Walter LM, Richardson HL, O'Driscoll DM, Foster AM, et al. Elevated blood pressure during sleep and wake in children with sleep-disordered breathing. *Pediatrics*. 2011;128(1).
51. Horne RSC, Ong C, Weichard A, Nixon GM, Davey MJ. Are there gender differences in the severity and consequences of sleep disordered in children? *Sleep Med* [Internet]. 2020;67(2020):147–55. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2019.11.1249>
52. Kaditis AG, Alexopoulos EI, Evangelopoulos K, Kostadima E, Varlami V, Bouladakis E, et al. Correlation of urinary excretion of sodium with severity of sleep-disordered breathing in children: a preliminary study. *Pediatr Pulmonol*. 2010;45(10):999–1004.
53. McConnell K, Somers VK, Kimball T, Daniels S, VanDyke R, Fenchel M, et al. Baroreflex gain in children with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(1):42–8.
54. Chan KCC, Au CT, Hui LL, Wing YK, Li AM. Childhood OSA is an independent determinant of blood pressure in adulthood: Longitudinal follow-up study. *Thorax*. 2020;75(5):422–31.
55. Fernandez-Mendoza J, He F, Calhoun SL, Vgontzas AN, Liao D, Bixler EO. Association of pediatric obstructive sleep apnea with elevated blood pressure and orthostatic hypertension in adolescence. *JAMA Cardiol*. 2021;6(10):1144–51.
56. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR, et al. Clinical practice guideline for screening and management of high blood pressure in children and

- adolescents. *Pediatrics*. 2017;140(3).
57. Guilleminault C, Eldridge FL, Blair Simmons F, Dement WC. Sleep Apnea in Eight Children From Sleep Disorders Clinic and the Decisions of Respiratory Medicine. *Pediatrics* [Internet]. 1976 [cited 2022 Aug 18];58(1). Available from: <http://publications.aap.org/pediatrics/article-pdf/58/1/23/938174/23.pdf>
 58. Burns AT, Hansen SL, Turner ZS, Aden JK, Black AB, Hsu DP. Prevalence of pulmonary hypertension in pediatric patients with obstructive sleep apnea and a cardiology evaluation: A retrospective analysis. *J Clin Sleep Med*. 2019;15(8):1081–7.
 59. Teplitzky TB, Pereira KD, Isaiah A. Echocardiographic screening in children with very severe obstructive sleep apnea. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* [Internet]. 2019;126(June 2019):109626. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2019.109626>
 60. Maloney MA, Ward SLD, Su JA, Durazo-Arvizu RA, Breunig JM, Okpara DU, et al. Prevalence of pulmonary hypertension on echocardiogram in children with severe obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2022;18(6):1629–37.
 61. Hunt CE, Brouillette RT. Abnormalities of breathing control and airway maintenance in infants and children as a cause of cor pulmonale. *Pediatr Cardiol*. 1982;3(3):249–56.
 62. Levin DL, Muster AJ, Pachman LM, Wessel HU, Paul MH, Koshaba J. Cor pulmonale secondary to upper airway obstruction. Cardiac catheterization, immunologic, and psychometric evaluation in nine patients. *Chest*. 1975 Aug;68(2):166–71.
 63. 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;132(21):2037–99.
 64. Hanlon CE, Binka E, Garofano JS, Sterni LM, Brady TM. The association of obstructive sleep apnea and left ventricular hypertrophy in obese and overweight children with history of elevated blood pressure. *J Clin Hypertens*. 2019;21(7):984–90.
 65. Amin RS, Kimball TR, Bean JA, Jeffries JL, Paul Willging J, 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;165(10):1395–9.
 66. Tugcu A, Guzel D, Yildirimturk O, Aytekin S. Evaluation of right ventricular systolic and diastolic function in patients with newly diagnosed obstructive sleep apnea syndrome

- without hypertension. *Cardiology*. 2009;113(3):184–92.
67. Kaditis AG, Alonso Alvarez ML, Boudewyns A, Alexopoulos EI, Ersu R, et al. Obstructive sleep disordered breathing in 2–18 year-old children: diagnosis and management. *Eur Respir J*. 2016;47(1):69–94.
 68. Teo DT, Mitchell RB. Systematic review of effects of adenotonsillectomy on cardiovascular parameters in children with obstructive sleep apnea. *Otolaryngol neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol Neck Surg*. 2013 Jan;148(1):21–8.
 69. Domany KA, Huang G, Somers VK, Daniels SR, Aviv T, Medical S, et al. Effect of adenotonsillectomy on cardiac function in children age 5-13 years with obstructive sleep apnea. *Am J Cardiol*. 2021;15:120–6.
 70. Zaffanello M, Piacentini G, Grutta S La. The cardiovascular risk in paediatrics: the paradigm of the obstructive sleep apnoea syndrome. *Blood Transfus*. 2020;18:217–25.
 71. Brockmann PE, Gozal D. Neurocognitive Consequences in Children with Sleep Disordered Breathing: Who Is at Risk? *Children*. 2022;9(9):1–13.
 72. Gozal D. Sleep-disordered breathing and school performance in children. *Pediatrics*. 1998;102(3 I):616–20.
 73. Kennedy JD, Blunden S, Hirte C, Parsons DW, Martin AJ, Crowe E, et al. Reduced neurocognition in children who snore. *Pediatr Pulmonol*. 2004 Apr;37(4):330–7.
 74. Blunden S, Lushington K, Kennedy D, Martin J, Dawson D. Behavior and neurocognitive performance in children aged 5-10 years who snore compared to controls. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2000 Oct;22(5):554–68.
 75. Urschitz MS, Guenther A, Eggebrecht E, Wolff J, Urschitz-Duprat PM, Schlaud M, et al. Snoring, intermittent hypoxia and academic performance in primary school children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(4):464–8.
 76. Brockmann PE, Bertrand P, Pardo T, Cerda J, Reyes B, Holmgren NL. Prevalence of habitual snoring and associated neurocognitive consequences among Chilean school aged children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2012 Sep;76(9):1327–31.
 77. Honaker SM, Gozal D, Bennett J, Sans Capdevila Ó, Spruyt K. Sleep-Disordered Breathing and Verbal Skills in School-Aged Community Children. *Dev Neuropsychol*.

- 2009;34(5):588–600.
78. Perez-Chada D, Perez-Lloret S, Videla AJ, Cardinali D, Bergna MA, Fernández-Acquier M, et al. Sleep disordered breathing and daytime sleepiness are associated with poor academic performance in teenagers. A study using the Pediatric Daytime Sleepiness Scale (PDSS). *Sleep*. 2007;30(12):1698–703.
 79. Owens J, Otipari L, Nobile C, Spirito A. Sleep and daytime behavior in children with obstructive sleep apnea and behavioral sleep disorders. *Pediatrics*. 1998;102(5):1178–84.
 80. Chervin RD, Ruzicka DL, Giordani BJ, Weatherly RA, Dillon JE, Hodges EK, et al. Sleep-disordered breathing, behavior, and cognition in children before and after adenotonsillectomy. *Pediatrics*. 2006;117(4):e769–78.
 81. Brockmann PE, Urschitz MS, Schlaud M, Poets CF. Primary snoring in school children: Prevalence and neurocognitive impairments. *Sleep Breath*. 2012 Mar;16(1):23–9.
 82. Chervin RD, Ruzicka DL, Archbold KH, Dillon JE. Snoring predicts hyperactivity four years later. *Sleep*. 2005;28(7):885–90.
 83. Melendres MCS, Lutz JM, Rubin ED, Marcus CL. Daytime sleepiness and hyperactivity in children with suspected sleep-disordered breathing. *Pediatrics*. 2004;114(3):768–75.
 84. Spruyt K, Gozal D. Sleep disturbances in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Expert Rev Neurother*. 2011;11(4):565–77.
 85. Beebe DW. Neurobehavioral morbidity associated with disordered breathing during sleep in children: A comprehensive review. *Sleep*. 2006;29(9):1115–34.
 86. Sedky K, Bennett DS, Carvalho KS. Attention deficit hyperactivity disorder and sleep disordered breathing in pediatric populations: A meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2014;18(4):349–56.
 87. Galland B, Spruyt K, Dawes P, McDowall PS, Elder D, Schaughency E. Sleep disordered breathing and academic performance: A meta-analysis. *Pediatrics*. 2015;136(4):e934–46.
 88. Mietchen JJ, Bennett DP, Huff T, Hedges DW, Gale SD. Executive Function in Pediatric Sleep-Disordered Breathing: A Meta-analysis. *J Int Neuropsychol Soc*. 2016 Sep;22(8):839–50.

89. Musso MF, Lindsey HM, Wilde EA, Hunter J V, Glaze DG, Goodrich-Hunsaker NJ, et al. Volumetric brain magnetic resonance imaging analysis in children with obstructive sleep apnea. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2020 Nov;138:110369.
90. Ji T, Li X, Chen J, Ren X, Mei L, Qiu Y, et al. Brain function in children with obstructive sleep apnea: A resting-state fMRI study. *Sleep*. 2021;44(8):1–10.
91. Marcus CL, Moore RH, Rosen CL, Giordani B, Garetz SL, Taylor HG, et al. A randomized trial of adenotonsillectomy for childhood sleep apnea. *N Engl J Med [Internet]*. 2013;368(25):2366–76. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3756808&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
92. Magnúsdóttir S, Hilmisson H, Raymann RJEM, Witmans M. Characteristics of children likely to have spontaneous resolution of obstructive sleep apnea: Results from the childhood adenotonsillectomy trial (CHAT). *Children*. 2021;8(11):1–13.
93. Nosetti L, Zaffanello M, Katz ES, Vitali M, Agosti M, Ferrante G, et al. Twenty-year follow-up of children with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2022 Jun;18(6):1573–81.
94. Seneviratne U, Puvanendran K. Excessive daytime sleepiness in obstructive sleep apnea: prevalence, severity, and predictors. *Sleep Med*. 2004 Jul;5(4):339–43.
95. O'Brien LM, Lucas NH, Felt BT, Hoban, Timothy F. Ruzicka DL, Jordan R, Guire K, et al. Aggressive Behavior, Bullying, Snoring, and Sleepiness in Schoolchildren. *Sleep Med [Internet]*. 2011;12(7):652–8. Available from: [file:///C:/Users/ASUS/Desktop/Rujukan PhD/Dev of drug R cell line/nihms579608.pdf](file:///C:/Users/ASUS/Desktop/Rujukan%20PhD/Dev%20of%20drug%20R%20cell%20line/nihms579608.pdf)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624763/pdf/nihms412728.pdf>
96. Brouillette RT, Hanson D, David RJ, Klemka L, Szatkowski A, Fernbach S, et al. A diagnostic approach to children with suspected obstructive sleep apnea (OSA). *Pediatr Res*. 1984;228(Suppl 4):228A.
97. Gozal D, Wang M, Pope DW. Objective sleepiness measures in pediatric obstructive sleep apnea. *Pediatrics [Internet]*. 2001 Sep [cited 2013 Jul 15];108(3):693–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11533338>
98. Gozal D, Kheirandish-Gozal L. Obesity and excessive daytime sleepiness in prepubertal

- children with obstructive sleep apnea. *Pediatrics*. 2009 Jan;123(1):13–8.
99. Guilleminault C, Korobkin R, Winkle R. A Review of 50 Children with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Lung*. 1981;159(5):275–87.
 100. 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):556–62.
 101. Bonuck K, Parikh S, Bassila M. Growth failure and sleep disordered breathing: A review of the literature. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2006;70(5):769–78.
 102. Tarasiuk A, Berdugo-Boura N, Troib A, Segev Y. Role of growth hormone-releasing hormone in sleep and growth impairments induced by upper airway obstruction in rats. *Eur Respir J*. 2011;38(4):870–7.
 103. Bar A, Tarasiuk A, Segev Y, Phillip M, Tal A. The effect of adenotonsillectomy on serum insulin-like growth factor-I and growth in children with obstructive sleep apnea syndrome. *J Pediatr*. 1999;135:76–80.
 104. 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;176:401–8.
 105. Van Hoorenbeeck K, Franckx H, Debode P, Aerts P, Ramet J, Van Gaal LF, et al. Metabolic dysregulation in obese adolescents with sleep-disordered breathing before and after weight loss. *Obesity*. 2013;21(7):1446–50.
 106. 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;116(1):e66-73. doi:10.1542/peds.2004-2527.
 107. 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;40(6):515–23.
 108. Patinkin ZW, Feinn R, Santos M. Metabolic Consequences of Obstructive Sleep Apnea in Adolescents with Obesity: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Child Obes*. 2017 Apr;13(2):102–10.

109. Alexopoulos EI, Gletsou E, Kostadima E, Kaditis D, Zakynthinos E, Gourgoulisanis K, et al. Effects of obstructive sleep apnea severity on serum lipid levels in Greek children with snoring. *Sleep Breath*. 2011 Dec;15(4):625–31.
110. de la Eva RC, Baur LA, Donaghue KC, Waters KA. Metabolic correlates with obstructive sleep apnea in obese subjects. *J Pediatr*. 2002 Jun;140(6):654–9.
111. Bhushan B, Maddalozzo J, Sheldon SH, Haymond S, Rychlik K, Lales GC, et al. Metabolic alterations in children with obstructive sleep apnea. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* [Internet]. 2014 May 1 [cited 2022 Aug 17];78(5):854–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijporl.2014.02.028>
112. Caminiti C, Evangelista P, Leske V, Loto Y, Mazza C. Síndrome De Apnea Obstructiva Del Sueño En Niños Obesos Sintomáticos: Confirmación Polisomnográfica Y Su Asociación Con Trastornos Del Metabolismo Hidrocarbonado. *Endocrinol Metab*. 2010;108(3):226–33.
113. Gozal D, Sans Capdevila O, Kheirandish-Gozal L. Metabolic alterations and systemic inflammation in obstructive sleep apnea among nonobese and obese prepubertal children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:1142–9.
114. Dayyat E, Kheirandish-gozal L, Gozal D. Childhood Obstructive Sleep Apnea : One or Two Distinct Disease. *Sleep Med Clin*. 2007;2(3):433–44.
115. Spruyt K, Verleye G, Gozal D. Unbiased categorical classification of pediatric sleep disordered breathing. *Sleep*. 2010;33(10):1341–7.
116. Arens R, Muzumdar H. Childhood obesity and obstructive sleep apnea syndrome. *J Appl Physiol*. 2010;108(October 2009):436–44.
117. Jeans WD, Fernando DC, Maw AR, Leighton BC. A longitudinal study of the growth of the nasopharynx and its contents in normal children. *Br J Radiol* [Internet]. 1981 Feb [cited 2013 Jul 15];54(638):117–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7459548>
118. Arens R, Marcus CL. Pathophysiology of Upper Airway Obstruction : a Developmental Perspective. *Sleep*. 2004;27(5):997–1019.
119. Dayyat E, Kheirandish-Gozal L, Sans Capdevila O, Maarafeya MMA, Gozal D. Obstructive sleep apnea in children: relative contributions of body mass index and

- adenotonsillar hypertrophy. *Chest*. 2009 Jul;136(1):137–44.
120. Isono S, Shimada A, Utsugi M, Konno A, Nishino T. Comparison of static mechanical properties of the passive pharynx between normal children and children with sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(4 Pt 1):1204–12.
 121. Arens R, Sin S, Willen S, Bent J, Parikh SR, Freeman K, et al. Rhino-sinus involvement in children with obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatr Pulmonol*. 2010 Oct;45(10):993–8.
 122. Sánchez T, Castro-Rodríguez JA, Brockmann PE. Sleep-disordered breathing in children with asthma: a systematic review on the impact of treatment. *J Asthma Allergy [Internet]*. 2016 Apr 18 [cited 2022 Sep 11];9:83. Available from: /pmc/articles/PMC4844256/
 123. Cao Y, Wu S, Zhang L, Yang Y, Cao S, Li Q. Association of allergic rhinitis with obstructive sleep apnea: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore) [Internet]*. 2018 Dec 1 [cited 2022 Sep 11];97(51). Available from: /pmc/articles/PMC6319794/
 124. Tagaya M, Nakata S, Yasuma F, Miyazaki S, Sasaki F, Morinaga M, et al. Relationship between adenoid size and severity of obstructive sleep apnea in preschool children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol [Internet]*. 2012;76(12):1827–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijporl.2012.09.010>
 125. Kaditis AG, Alexopoulos EI, Hatzi F, Karadonta I, Chaidas K, Gourgoulianis K, et al. Adiposity in relation to age as predictor of severity of sleep apnea in children with snoring. *Sleep Breath*. 2008 Mar;12(1):25–31.
 126. Arens R, McDonough JM, Costarino AT, Mahboubi S, Tayag-Kier CE, Maislin G, et al. Magnetic resonance imaging of the upper airway structure of children with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(4):698–703.
 127. Shintani T, Asakura K, Kataura A. Evaluation of the role of adenotonsillar hypertrophy and facial morphology in children with obstructive sleep apnea. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 1997;59(5):286–91.
 128. Quick CA, Gundlach KK. Adenoid facies. *Laryngoscope*. 1978 Feb;88(2 Pt 1):327–33.
 129. Martínez Cuevas E, Muñoz Peláez C, Ordax Carbajo E, Navazo Eguía AI, Martín Viñe L, Prieto Jimeno A, et al. Sleep apnoea-hypopnoea syndrome in the obese and non-obese: Clinical, polysomnographical and clinical characteristics. *An Pediatría (English Ed.*

- 2021;95(3):147–58.
130. García-Solano M, Gutiérrez-González E, López-Sobaler AM, Dal Re Saavedra MÁ, Robledo de Dios T, Villar-Villalba C, et al. Situación ponderal de la población escolar de 6 a 9 años en España: resultados del estudio ALADINO 2015. *An Pediatr*. 2021;94(6):366–76.
 131. Gozal D, Simakajornboon N, Holbrook CR, Crabtree VM, Krishna J, Jones JH, et al. Secular trends in obesity and parentally-reported daytime sleepiness among children referred to a pediatric sleep center for snoring and suspected sleep-disordered breathing (SDB). *Sleep*. 2006;29:A74.
 132. Verhulst SL, Van Gaal L, De Backer W, Desager K. The prevalence, anatomical correlates and treatment of sleep-disordered breathing in obese children and adolescents. *Sleep Med Rev*. 2008 Oct;12(5):339–46.
 133. Kang KT, Lee PL, Weng WC, Hsu WC. Body weight status and obstructive sleep apnea in children. *Int J Obes* [Internet]. 2012;36(7):920–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ijo.2012.5>
 134. Zenteno A D, Verbal C D, Barraza E C, Fuentes S C. Epidemiología De Los Trastornos Respiratorios Del Sueño En Pediatría. *Neumol Pediátrica*. 2017;12(2):49–54.
 135. Alonso-Álvarez ML, Cordero-Guevara JA, Terán-Santos J, Gonzalez-Martinez M, Jurado-Luque MJ, Corral-Peñalver J, et al. Obstructive Sleep Apnea in Obese Community-Dwelling Children : The NANOS Study. *Sleep*. 2014;37(5):943-949.
 136. Alonso-Álvarez ML, Terán-Santos J, Gonzalez Martinez M, Cordero-Guevara JA, Jurado-Luque MJ, Corral-Peñafiel J, et al. Metabolic biomarkers in community obese children: effect of obstructive sleep apnea and its treatment. *Sleep Med*. 2017;37.
 137. Kohler MJ, Thormaehlen S, Kennedy JD, Pamula Y, van den Heuvel CJ, Lushington K, et al. Differences in the association between obesity and obstructive sleep apnea among children and adolescents. *J Clin Sleep Med*. 2009;5:506–11.
 138. Kang KT, Weng WC, Lee PL, Hsu WC. Age- and gender-related characteristics in pediatric obstructive sleep apnea. *Pediatr Pulmonol*. 2022 Jun 1;57(6):1520–6.
 139. Marcus CL, Brooks LJ, Ward SD, Draper KA, Gozal D, Halbower AC, et al. Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics*. 2012;130(3).

140. Costa DJ, Mitchell R. Adenotonsillectomy for obstructive sleep apnea in obese children: A meta-analysis. *Otolaryngol - Head Neck Surg* [Internet]. 2009;140(4):455–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.otohns.2008.12.038>
141. 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* [Internet]. 2009;140(6):800–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.otohns.2009.01.043>
142. Scheffler P, Wolter NE, Narang I, Amin R, Holler T, Ishman SL, et al. Surgery for Obstructive Sleep Apnea in Obese Children: Literature Review and Meta-analysis. *Otolaryngol neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol Neck Surg*. 2019 Jun;160(6):985–92.
143. Lee C, Hsu W, Chang W, Lin M, Kang K. Polysomnographic findings after adenotonsillectomy for obstructive sleep apnoea in obese and non-obese children: a systematic review and meta-analysis. *Clin Otolaryngol*. 2016 Oct;41(5):498–510.
144. Alonso-Álvarez ML, Terán-Santos J, Navazo-Egüia AI, Martínez MG, Jurado-Luque MJ, Corral-Peñafiel J, et al. Treatment outcomes of obstructive sleep apnoea in obese community-dwelling children: The NANOS study. *Eur Respir J* [Internet]. 2015;46:717–27. Available from: <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00013815>
145. Marcus CL, Chapman D, Ward SD, McCord S. Subcommittee on Obstructive Sleep Apnea Syndrome. American Academy of Pediatrics Clinical Practice Guideline: Diagnosis and Management of Childhood Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Pediatrics*. 2002;109(4):704–12.
146. 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* [Internet]. 1995;108(3):610–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.108.3.610>
147. Brietzke SE, Katz ES, Roberson DW. Can history and physical examination reliably diagnose pediatric obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome? A systematic review of the literature. *Otolaryngol - Head Neck Surg*. 2004;131(6):827–32.
148. Mitchell R, Garetz S, Moore R, Rosen C, Marcus C, Katz E, et al. The use of clinical parameters to predict obstructive sleep apnea syndrome severity in children: The Childhood Adenotonsillectomy (CHAT) study randomized clinical trial. *JAMA Otolaryngol - Head Neck Surg* [Internet]. 2015;141(2):130–6. Available from:

[http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&scope=site&site=ehost-live&db=mdc&AN=25474490%250Ahttp://openurl.ebscohost.com/linksvc/linking.aspx?genre=article&issn=2168-619X&volume=141&issue=2&spage=130&title=JAMAotolaryngology--head & neck surger](http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&scope=site&site=ehost-live&db=mdc&AN=25474490%250Ahttp://openurl.ebscohost.com/linksvc/linking.aspx?genre=article&issn=2168-619X&volume=141&issue=2&spage=130&title=JAMAotolaryngology--head&necksurger)

149. Certal V, Catumbela E, Winck JC, Azevedo I, Teixeira-Pinto A, Costa-Pereira A. Clinical Assessment of Pediatric Obstructive Sleep Apnea: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Laryngoscope* [Internet]. 2012 [cited 2019 Aug 14];122(9):2105–14. Available from: <https://www.metroatlantaotolaryngology.org/journal/jan13/pedsOSA.pdf>
150. Kaditis AG, Alonso Alvarez ML, Boudewyns A, Abel F, Alexopoulos EI, Ersu R, et al. ERS statement on obstructive sleep disordered breathing in 1- to 23-month-old children. *Eur Respir J*. 2017;50(6):1700985.
151. Alonso-Alvarez ML et al. Documento de consenso del síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño en niños (versión completa). *Arch Bronconeumol*. 2011;47(Supl 5):2–18.
152. Marcus CL, Brooks LJ, Draper KA, Gozal D, Halbower AC, Jones J, et al. Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics* [Internet]. 2012 Sep [cited 2013 May 29];130(3):e714-55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22926176>
153. Aurora RN, Zak RS, Karipoot A, Lamm CI, Morgenthaler TI, Auerbach SH, et al. Practice parameters for the respiratory indications for polysomnography in children. *Sleep*. 2011;34(3):379–88.
154. Wise MS, Nichols CD, Grigg-Damberger MM, Marcus CL, Witmans MB, Kirk VG, D'Andrea LA HT. Respiratory Indications for Polysomnography in Children: An Evidence-Based Review Respiratory Indications for Polysomnography in Children: An Evidence-Based Review. *Sleep*. 2011;34(3):389-98AW.
155. Aurora RN, Lamm CI, Zak RS, Kristo D a., Bista SR, Rowley J a., et al. Practice Parameters for the Non-Respiratory Indications for Polysomnography and Multiple Sleep Latency Testing for Children. *Sleep*. 2012;35(11):1467–73.
156. Rechtschaffen A, Kales A. A Manual of Standardized Terminology Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects. Washington, DC: United States Government Printing Office; 1968.

157. Farré R, Montserrat JM, Rotger M, Ballester E, Navajas D. Accuracy of thermistors and thermocouples as flow-measuring devices for detecting hypopnoeas. *Eur Respir J* [Internet]. 1998 Jan 1 [cited 2013 May 28];11(1):179–82. Available from: <http://erj.ersjournals.com/content/11/1/179>
158. Norman RG, Ahmed MM, Walsleben J a, Rapoport DM. Detection of respiratory events during NPSG: nasal cannula/pressure sensor versus thermistor. *Sleep* [Internet]. 1997 Dec;20(12):1175–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9493929>
159. Heitman SJ. Validation of Nasal Pressure for the Identification of Apneas/Hypopneas during Sleep. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2002 Aug 1 [cited 2012 Jul 8];166(3):386–91. Available from: <http://ajrccm.atsjournals.org/cgi/doi/10.1164/rccm.2105085>
160. Thurnheer R, Xie X, Bloch KE. Accuracy of Nasal Cannula Pressure Recordings for Assessment of Ventilation during Sleep. 2001;164:1914–9.
161. Hosslelet JJ, Norman RG, Ayappa I, Rapoport DM. Detection of flow limitation with a nasal cannula/pressure transducer system. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 May;157(5 Pt 1):1461–7.
162. Ayappa I, Norman RG, Krieger a C, Rosen a, O'malley RL, Rapoport DM. Non-Invasive detection of respiratory effort-related arousals (REras) by a nasal cannula/pressure transducer system. *Sleep* [Internet]. 2000 Sep 15;23(6):763–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11007443>
163. Ballester E, Badia JR, Hernández L, Farré R, Navajas D, Montserrat JM. Nasal prongs in the detection of sleep-related disordered breathing in the sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Eur Respir J*. 1998;11(4):880–3.
164. Sériès F, Marc I. Nasal pressure recording in the diagnosis of sleep apnoea hypopnoea syndrome. *Thorax*. 1999;54(6):506–10.
165. Hernández L, Ballester E, Farré R, Badia JR, Lobelo R, Navajas D, et al. Performance of nasal prongs in sleep studies: spectrum of flow-related events. *Chest*. 2001 Feb;119(2):442–50.
166. Teichtahl H, Cunningham D, Cherry G, Wang D. Scoring polysomnography respiratory events: the utility of nasal pressure and oro-nasal thermal sensor recordings. *Sleep Med*.

- 2003;4(5):419–25.
167. Epstein MD, Chicoine SA, Hanumara RC. Detection of upper airway resistance syndrome using a nasal cannula/pressure transducer. *Chest*. 2000 Apr;117(4):1073–7.
 168. Anders T, Emde R, Parmelee A editors. A manual of standardized terminology, techniques and criteria for scoring of states of sleep and wakefulness in newborn infants. UCLA Brain Information Service, NINDS Neurological Information Network; 1971.
 169. Serebrisky D, Cordero R, Mandeli J, Lamm C. Assessment of Inspiratory Flow Limitation in Children With Sleep-Disordered Breathing by a Nasal Cannula Pressure Transducer System. 2002;387(January):380–7.
 170. Budhiraja R, Goodwin JL, Parthasarathy S, Quan SF. Comparison of nasal pressure transducer and thermistor for detection of respiratory events during polysomnography in children. *Sleep*. 2005;28(9):1117–21.
 171. Griffiths A, Maul J, Wilson A, Stick S. Improved detection of obstructive events in childhood sleep apnoea with the use of the nasal cannula and the differentiated sum signal. *J Sleep Res* [Internet]. 2005 Dec;14(4):431–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16364144>
 172. Verginis, N; Davey, MJ; Horne R. Scoring respiratory events in paediatric patients: Evaluation of nasal pressure and thermistor recordings separately and in combination. *Sleep Med*. 2010;11:400–5.
 173. Trang H, Leske V, Gaultier C. Use of nasal cannula for detecting sleep apneas and hypopneas in infants and children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(4):464–8.
 174. Katz ES, Mitchell RB, D'Ambrosio CM. Obstructive sleep apnea in infants. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(8):805–16.
 175. Don DM, Geller KA, Koempel JA, Ward SD. Age specific differences in pediatric obstructive sleep apnea. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2009;73(7):1025–8.
 176. Qubty WF, Mrelashvili A, Kotagal S, Lloyd RM. Comorbidities in Infants with Obstructive Sleep Apnea. 2014;10(11):50–3.
 177. Morielli A, Desjardins D, Brouillete RT. Transcutaneous and End-tidal carbon dioxide pressures should be measured during pediatric polysomnography. *Am Rev Respir Dis*.

- 1993;148:1599–604.
178. Kirk VG, Batuyong ED, Bohn SG. Transcutaneous carbon dioxide monitoring and capnography during pediatric polysomnography. *Sleep* [Internet]. 2006;29(12):1601–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17252891>
 179. Carrascosa A, Fernández J, Ferrández A, LópezSigüero J, López D, Sánchez E. Estudios Españoles de Crecimiento 2010. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2011;2 (Suppl):53–8.
 180. Brodsky L. Modern assessment of tonsils and adenoids. *Pediatr Clin North Am* [Internet]. 1989 Dec [cited 2015 Mar 22];36(6):1551–69. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2685730>
 181. Cohen, D and Konak S. The evaluation of radiographs of the nasopharynx. *Clin Otolaryngol*. 2019;10:73–8.
 182. Marcus CL, Keens TG, Ward SD. Comparison of nap and overnight polysomnography in children. *Pediatr Pulmonol*. 1992;13:16–21.
 183. 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;118:360–5.
 184. 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. *J Clin Sleep Med*. 2012;8(5):597–619.
 185. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*. 1986;1(8476):307–10.
 186. Selvadurai S, Voutsas G, Propst EJ, Wolter NE, Narang I. Obstructive sleep apnea in children aged 3 years and younger: Rate and risk factors. *Paediatr Child Heal*. 2020;25(7):432–8.
 187. DeHaan KL, Seton C, Fitzgerald D a, Waters K a, MacLean JE. Polysomnography for the diagnosis of sleep disordered breathing in children under 2 years of age. *Pediatr Pulmonol* [Internet]. 2015 Mar 16 [cited 2015 Apr 2];(October 2014). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25777054>

188. Nath A, Emani J, Suskind DL, Baroody FM. Predictors of Persistent Sleep Apnea After Surgery in Children Younger Than 3 Years. *JAMA Otolaryngol Neck Surg* [Internet]. 2013 Oct 1 [cited 2022 Aug 17];139(10):1002–8. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamaotolaryngology/fullarticle/1752295>
189. Côté V, Ruiz AG, Perkins J, Sillau S, Friedman NR. Characteristics of children under 2 years of age undergoing tonsillectomy for upper airway obstruction. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2015;79(6):903–8.
190. Rayasam S, Johnson R, Lenahan D, Abijay C, Mitchell RB. Obstructive Sleep Apnea in Children Under 3 Years of Age. *Laryngoscope*. 2021;131(9):E2603–8.
191. Weinstock TG, Rosen CL, Marcus CL, Garetz S, Mitchell RB, Amin R, et al. Predictors of obstructive sleep apnea severity in adenotonsillectomy candidates. *Sleep*. 2014;37(2):261–9.
192. Wang R, Dong Y, Weng J, Kontos EZ, Chervin RD, Rosen CL, et al. Associations among neighborhood, race, and sleep apnea severity in children: A six-city analysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2017;14(1):76–84.
193. Goodwin JL, Babar SI, Kaemingk KL, Rosen GM, Morgan WJ, Sherrill DL, et al. Symptoms related to sleep-disordered breathing in white and hispanic children: The Tucson Children’s Assessment of Sleep Apnea study. *Chest* [Internet]. 2003;124(1):196–203. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.124.1.196>
194. Gulotta G, Iannella G, Vicini C, Polimeni A, Greco A, de Vincentiis M, et al. Risk factors for obstructive sleep apnea syndrome in children: State of the art. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(18).
195. Greenfeld M, Tauman R, DeRowe A, Sivan Y. Obstructive sleep apnea syndrome due to adenotonsillar hypertrophy in infants. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2003;67(10):1055–60.
196. Kang KT, Chou CH, Weng WC, Lee PL, Hsu WC. Associations between adenotonsillar hypertrophy, age, and obesity in children with obstructive sleep apnea. *PLoS One*. 2013;8(10):1–8.
197. Guilleminault C, Huang Y shu, Chin WC, Okorie C. The nocturnal-polysomnogram and “non-hypoxic sleep-disordered-breathing” in children. *Sleep Med* [Internet].

- 2019;60(2019):31–44. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2018.11.001>
198. Bokov P, Dahan J, Boujemla I, Dudoignon B, André CV, Bennaceur S, et al. Prevalence of mouth breathing, with or without nasal obstruction, in children with moderate to severe obstructive sleep apnea. *Sleep Med.* 2022;98(2022):98–105.
 199. Nino G, Restrepo-Gualteros SM, Gutierrez MJ. Pediatric sleep apnea and viral respiratory infections: what do clinicians need to know? *Expert Rev Respir Med* [Internet]. 2022;16(3):253–5. Available from: <https://doi.org/10.1080/17476348.2022.2045959>
 200. Larsen GL, Colasurdo GN. Neural control mechanisms within airways: disruption by respiratory syncytial virus. *J Pediatr.* 1999 Aug;135(2 Pt 2):21–7.
 201. XuChen X, Weinstock J, Arroyo M, Salka K, Chorvinsky E, Abutaleb K, et al. Airway Remodeling Factors During Early-Life Rhinovirus Infection and the Effect of Premature Birth. *Front Pediatr.* 2021;9(February):1–8.
 202. Kim J, Bhattacharjee R, Dayyat E, Snow AB, Kheirandish-Gozal L, Goldman JL, et al. Increased cellular proliferation and inflammatory cytokines in tonsils derived from children with obstructive sleep apnea. *Pediatr Res.* 2009;66(4):423–8.
 203. Walker P, Whitehead B, Gulliver T. Polysomnographic outcome of adenotonsillectomy for obstructive sleep apnea in children under 5 years old. *Otolaryngol Head Neck Surg* [Internet]. 2008 Jul [cited 2014 Oct 4];139(1):83–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18585566>
 204. Mitchell RB, Kelly J. Outcome of adenotonsillectomy for obstructive sleep apnea in children under 3 years. *Otolaryngol Neck Surg* [Internet]. 2005 May 17;132(5):681–4. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1016/j.otohns.2004.12.010>
 205. Leonardis RL, Robison JG, Otteson TD. Evaluating the management of obstructive sleep apnea in neonates and infants. *JAMA Otolaryngol - Head Neck Surg.* 2013;139(2):139–46.
 206. Cheng J, Elden L. Outcomes in children under 12 months of age undergoing adenotonsillectomy for sleep-disordered breathing. *Laryngoscope.* 2013;123(9):2281–4.
 207. Statham, M. Elluru, RG. Buncher, R. Kalra M. Adenotonsillectomy for Obstructive Sleep Apnea Syndrome in Young Children: Prevalence of Pulmonary Complications. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;132(5):476–80.

208. Liming BJ, Ryan M, Mack D, Ahmad I, Camacho M. Montelukast and Nasal Corticosteroids to Treat Pediatric Obstructive Sleep Apnea: A Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngol neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol Neck Surg*. 2019 Apr;160(4):594–602.
209. Dayyat E, Serpero LD, Kheirandish-Gozal L, Goldman JL, Snow A, Bhattacharjee R, et al. Leukotriene pathways and in vitro adenotonsillar cell proliferation in children with obstructive sleep apnea. *Chest*. 2009;135(5):1142–9.
210. Bonuck KA, Freeman K, Henderson J. Growth and growth biomarker changes after adenotonsillectomy: systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child [Internet]*. 2009 Mar [cited 2013 May 29];94(2):83–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18684748>
211. Nosetti L, Zaffanello M, De Bernardi F, Piacentini G, Roberto G, Salvatore S, et al. Age and upper airway obstruction: A challenge to the clinical approach in pediatric patients. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(10):1–9.
212. Simons J., Greenberg L., Mehta D., Fabio A, Maguire R., Mandell D. Laryngomalacia and Swallowing Function in Children. *Laryngoscope*. 2016;126(2):478–84.
213. Tan H-L, Kheirandish-Gozal L, Abel F, Gozal D. Craniofacial Syndromes and Sleep-Related Breathing Disorders. *Sleep Med Rev*. 2016;27:74–88.
214. Arens R, Muzumdar H. Sleep, sleep disordered breathing, and nocturnal hypoventilation in children with neuromuscular diseases. *Paediatr Respir Rev*. 2010;11(1):24–30.
215. Paruthi S, Rosen CL, Wang R, Weng J, Marcus CL, Chervin RD, et al. End-tidal carbon dioxide measurement during pediatric polysomnography: Signal quality, association with apnea severity, and prediction of neurobehavioral outcomes. *Sleep*. 2015;38(11):1719–26.
216. Pautrat J, Khirani S, Boulé M, Ramirez A, Beydon N, Fauroux B. Carbon dioxide levels during polygraphy in children with sleep-disordered breathing. *Sleep Breath*. 2015;19(1):149–57.
217. Kirk VG, Batuyong ED, Bohn SG. Transcutaneous carbon dioxide monitoring and capnography during pediatric polysomnography. *Sleep (Rochester) [Internet]*. 2006;29(12):1601–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17252891>

218. Marcus CL, Omlin KJ, Basinki DJ, Bailey SL, Rachal AB, Von Pechmann WS, et al. Normal polysomnographic values for children and adolescents. *Am Rev Respir Dis.* 1992;146(5 Pt 1):1235–9.
219. BaHamam A. Comparison of nasal prong pressure and thermistor measurements for detecting respiratory events during sleep. *Respiration* [Internet]. 2004 [cited 2012 Jul 8];71(4):385–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15316213>
220. Chiner E, Cánovas C, Molina V, Sancho-Chust JN, Vañes S, Pastor E, et al. Home respiratory polygraphy is useful in the diagnosis of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *J Clin Med.* 2020;9(7):1–13.
221. Jurado M, Sampol G, Romero O. Assessment of noninvasive PACO₂ and nasal-cannula pressure transducer during polysomnography in children younger than 3years with osas. *Sleep Med* [Internet]. 2013;14(2013):e165. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2013.11.382>
222. Umeda A, Ishizaka M, Ikeda A, Miyagawa K, Mochida A, Takeda H, et al. Recent insights into the measurement of carbon dioxide concentrations for clinical practice in respiratory medicine. *Sensors.* 2021;21(16).

10. ANEXOS

10. ANEXOS

Se adjunta la publicación que ha dado lugar los resultados del subestudio 2.

Nasal cannula use during polysomnography in children aged under three with suspected sleep apnea.

- ▶ **Autores:** María José Jurado, Gabriel Sampol, Manuel Quintana, Odile Romero, Roser Cambrodí, Alex Ferré, Júlia Sampol
- ▶ **Cita:** Sleep Med. 2022 Nov; 99:41-48. doi: 10.1016/j.sleep.2022.07.009. PMID: 35947888.
- ▶ **Objetivos:** Comparar el uso de la cánula nasal y del termistor para la detección de eventos respiratorios durante el sueño en niños menores de 3 años con sospecha de AOS.
- ▶ **Factor Impacto:** 4.842
- ▶ **Quartil:** Q2
- ▶ **Categoría:** Neurología Clínica



Contents lists available at ScienceDirect

Sleep Medicine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/sleep

Original Article

Nasal cannula use during polysomnography in children aged under three with suspected sleep apnea



María José Jurado ^{a, c, d, *}, Gabriel Sampol ^{b, c, d}, Manuel Quintana ^e, Odile Romero ^{a, c, d}, Roser Cambrodí ^{a, c, d}, Alex Ferré ^{a, c}, Júlia Sampol ^{b, c, d}

^a Department of Clinical Neurophysiology, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Passeig Vall d'Hebron 119-129, 08035, Barcelona, Spain

^b Department of Respiratory Care, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Passeig Vall d'Hebron 119-129, 08035, Barcelona, Spain

^c Multidisciplinary Sleep Unit, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Passeig Vall d'Hebron 119-129, 08035, Barcelona, Spain

^d Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Instituto de la Salud Carlos III (ISCIII), Avenida de Monforte de Lemos, 3-5, 28029, Madrid, Spain

^e Department of Neurology, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Passeig Vall d'Hebron 119-129, 08035, Barcelona, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Available online 19 July 2022

Keywords:

Pediatric sleep apnea
OSA
Nasal cannula
Thermistor
Polysomnography

ABSTRACT

Objective: Early diagnosis of obstructive sleep apnea (OSA) in children is important. The use of a nasal cannula as an airflow sensor during polysomnography has not been evaluated in younger children. The study aims to evaluate the use of nasal cannula in detecting respiratory events in children under three with suspected OSA during daytime nap studies.

Methods: A total of 185 patients were prospectively included. Respiratory events were scored using nasal cannula alone, thermistor alone, and both methods simultaneously as the airflow sensor. Agreement and diagnostic accuracy were assessed.

Results: One hundred and seventy-two children were finally analyzed and 110 (64.0%) presented OSA. Total sleep time with an uninterpretable signal was longer with the nasal cannula than with the thermistor (17.8% vs 1.9%; $p < 0.001$), and was associated with poor sensor tolerance and adenotonsillar hypertrophy. In the estimation of the apnea-hypopnea index, the nasal cannula showed lower agreement than the thermistor with the joint use of the two sensors (intraclass correlation coefficient: 0.79 vs 0.996 with thermistor). Compared with the thermistor, the nasal cannula presented lower sensitivity for detecting OSA (82.7% vs 95.5%) and a lower negative predictive value (76.5% vs 92.4%). Overall, fewer children were diagnosed with severe OSA with the nasal cannula (19.8% vs 30.8% with the thermistor, and 32.6% with both).

Conclusions: In children under the age of three, the ability of the nasal cannula to detect obstructive events was relatively low. Therefore, other non-invasive measurements for identifying respiratory events during sleep may be of additional value.

© 2022 The Authors. Published by Elsevier B.V. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Corresponding author. Multidisciplinary Sleep Unit, Department of Clinical Neurophysiology, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Passeig Vall d'Hebron 119-129, 08035, Barcelona, Spain.

E-mail addresses: mjjuradoluque@gmail.com (M.J. Jurado), gsampol@vhebron.net (G. Sampol), maquintana@vhebron.net (M. Quintana), oromero@vhebron.net (O. Romero), rcambrodi@vhebron.net (R. Cambrodí), aferre@vhebron.net (A. Ferré), jsampol@vhebron.net (J. Sampol).

<https://doi.org/10.1016/j.sleep.2022.07.009>

1389-9457/© 2022 The Authors. Published by Elsevier B.V. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

1. Introduction

Sleep disordered breathing is a continuum of severity with primary snoring at the mild end and obstructive sleep apnea (OSA) at the severe end [1]. Obstructive sleep apnea (OSA) is increasingly recognized in children and adolescents, with an estimated prevalence between 1% and 4% [2]. Untreated OSA in children is associated with cognitive and behavioral deficits, cardiovascular and metabolic dysfunction, enuresis and impaired growth [3–5]. For these reasons, an early and accurate diagnosis and management of

Abbreviation list

AASM	American Academy of Sleep Medicine
BMI	Body mass index
CPAP	Continuous positive airway pressure
EEG	Electroencephalogram channels
EMG	Submental electromyogram
EOG	Electrooculogram
NA/SP	Nasopharyngeal airway/soft palate ratio
NC	Nasal cannula
NIMV	Non-invasive mechanical ventilation
OAHl	Obstructive apnea-hypopnea index
OSA	Obstructive sleep apnea
PSG	Polysomnography
RERA	Respiratory effort-related arousals
RERAI	Respiratory effort-related arousal index
SpO ₂	Peripheral oxygen saturation
TcCO ₂	Transcutaneous carbon dioxide
Th	Thermistor
TRT	Total recording time
TST	Total sleep time

OSA in children is of the utmost importance.

Nocturnal polysomnography (PSG) is the gold standard method for establishing the presence and severity of OSA in children of any age [3–5]. Polysomnographic manifestations differ in children and adults with OSA, and specific criteria for staging sleep and scoring respiratory events in children have been published [6,7]. Accurate monitoring of airflow and respiratory effort is essential in order to identify and quantify these respiratory events.

Pneumotachography via a snug-fitting mask is considered the most accurate representation of airflow assessment. Nevertheless, it is not used for routine PSG due to the associated patient discomfort and its negative effect on sleep architecture. The recommended alternative is the use of non-invasive methods, namely the oronasal thermal airflow sensor (Th) and the nasal pressure transducer using a nasal cannula (NC) [6]. Oronasal thermal sensors are considered adequate for the detection of apnea, but they underestimate hypopnea because of their slow response time and marked non-linearity [8]. Studies in adults have shown that the NC has excellent agreement with a pneumotachograph [9–11] and intraesophageal pressure [12], and is more sensitive for the detection of apneas, hypopneas and respiratory effort-related arousals (RERA) than Th, with reported differences ranging from 30% to 50% [13–18].

However, few studies have assessed the validity of NC in children or compared its performance with that of Th [19–23]. Consistent with research on adults, these few studies found NC to be more sensitive for detecting respiratory events than Th. A potential drawback to the use of NC in children is the possibility that the airflow signal will be unreliable for a substantial amount of time during sleep. This failure of the NC signal has been attributed to displacement due to movement and intolerance of the NC in the nares, occlusion of the probe with nasal secretions, and mouth-breathing potentially related to the frequent presence of adenotonsillar hypertrophy and recurrent upper airway viral infections [22,23]. All these problems are more likely in younger children, a population with an increased risk for OSA, which can be severe [24,25]. However, studies performed to date have included very few cases of children younger than three years of age. Only Trang et al. [23], in a study with a small sample of children, reported a notable presence of NC problems in this population. In this situation, the

respiratory sleep disorder might be underestimated or pass unrecognized in this age group, leading to a delay in its appropriate treatment.

Based on these considerations, the aim of this study is to assess the adequacy of the NC for detecting respiratory events in younger children. Specifically, we evaluated the use of NC and Th, both separately and in combination for detecting respiratory events in children under 3 years of age with suspected OSA.

2. Methods

2.1. Study population

A prospective observational study was performed in 256 consecutive patients under the age of three referred to our Sleep Unit for suspected sleep disorder. Children presenting clinically suggestive symptoms of OSA – snoring, witnessed apneas and mouth breathing – were included in the study. Those who used oxygen, continuous positive airway pressure (CPAP) or non-invasive mechanical ventilation (NIMV), and children with symptoms suggestive of sleep disorder other than OSA were excluded. The study was approved by the Hospital's Ethical Committee, and written informed consent was obtained from the parents/legal caretaker of all participating children.

2.2. Study design

All participants were evaluated by an expert in sleep medicine. The evaluation protocol consisted of a clinical and sleep history obtained from the parents/legal caretaker, a complete physical and ear, nose and throat examination, a lateral neck X-ray and an attended PSG. The clinical data recorded were demographic variables, anthropometric measurements including weight, height, body mass index (BMI) for sex/age z-score, tonsils and adenoid grade, and co-morbidities including prematurity, obesity, gastroesophageal reflux, respiratory and neurologic co-morbidities. Obesity was defined if BMI z-score ≥ 2 , using national reference values [26].

Adenoid hypertrophy was determined based on a lateral neck X-ray measuring the airway space immediately behind the upper part of the soft palate (nasopharyngeal airway/soft palate (NA/SP) ratio) according to the Cohen and Konak method [27]. Patients were graded as normal = NA/SP ratio ≥ 1 ; mild-to-moderate hypertrophy = NA/SP ratio 0.5–1; and severe hypertrophy = NA/SP ratio < 0.5 . Tonsils were graded according to the Brodsky grading scale [28] where 0 = no tonsils visible, +1 = $< 25\%$ of the oropharynx occupied by the tonsils, +2 = 25–50% of the oropharynx occupied by the tonsils, +3 = 50–75% of the oropharynx occupied by the tonsils, and +4 = $> 75\%$ of the oropharynx occupied by the tonsils. Tonsils and adenoid grade variables were reduced as a single combined variable. Patients were classified in three groups: normal (NA/SP ratio ≥ 1 and tonsils grade 0 or +1), mild-to-moderate hypertrophy (NA/SP ratio 0.5–1 and/or tonsils grade +2), and severe hypertrophy (NA/SP ratio < 0.5 and/or tonsils grade +3 or +4).

2.3. Polysomnography (PSG)

An attended PSG was performed in the sleep laboratory using an E-Series system (Compumedics Inc, Melbourne Abbotsford, Australia). The company of a parent/legal caretaker beside the child was allowed, for greater patient comfort. Polysomnography was performed during a daytime nap from 09:00am to 02:30pm, after a night of partial sleep deprivation as described previously [29]. Children were allowed to sleep in their preferred position. No sedation was used.

Monitoring included electroencephalogram channels (EEG), electrooculogram (EOG), intercostal and submental electromyogram (EMG), airflow, chest and abdominal movements using respiratory inductive plethysmography, arterial oxygen saturation by pulse oximetry (SpO₂), transcutaneous carbon dioxide (TcCO₂) (TCM4, Radiometer, Copenhagen, Denmark), snoring by microphone, electrocardiography, body position and simultaneous video recording. The airflow signal was simultaneously monitored using an oronasal thermistor (Th) (Protech Services Inc, Murrysville, PA, USA) and a pediatric nasal cannula (NC) (Salter Labs, Arvin, California; USA) connected to an AC pressure transducer with filter settings recommended by the AASM [6], low-frequency filter 0.1Hz and high-frequency filter 15Hz for Th, and 0.03Hz and 100Hz respectively for NC.

2.4. Scoring criteria and data analysis

Sleep stages, arousals and respiratory events were scored according to standard criteria [6,7]. Respiratory events were manually scored in 2-min epochs using three different respiratory montages for each patient based on which airflow signal was displayed on the computer screen: NC + Th, Th alone and NC alone. This procedure was performed by the same expert in sleep medicine (MJJ) blinded to the results of each particular participant. The three analyses for each patient were scored in random order and were performed on three different days, at least seven days apart. Obstructive apnea was defined as the cessation of airflow (<10% of baseline level) for at least the duration of two breaths associated with respiratory effort. Central apnea was defined as the cessation of airflow (<10% of baseline level) with absent inspiratory effort for at least the duration of two breaths and followed by an arousal or an oxygen desaturation $\geq 3\%$ or for at least 20 s in the absence of any associated arousal or oxygen desaturation events. Mixed apnea was recorded if apnea criteria were met for at least the duration of two breaths with absent respiratory effort during one portion of the event and the presence of inspiratory effort in another portion. Hypopnea was defined as a decrease in airflow $\geq 30\%$, for the duration of at least two breaths and associated with an arousal or $\geq 3\%$ oxygen desaturation. Hypopnea was scored as obstructive if snoring, increased inspiratory flattening of the NC signal or an associated thoracoabdominal paradox were present during the event, and as a central character when none of them were present. Although the NC is the sensor of choice for detecting hypopneas and the Th for apneas, in case of failure of the sensor of choice we use the other flow sensor as an alternative as has been recommended. Respiratory effort-related arousals (RERA) were defined as a sequence of breaths lasting ≥ 2 breaths characterized by increasing respiratory effort, flattening of the inspiratory portion of the NC waveform or snoring, that did not meet criteria for an apnea or hypopnea and lead to an arousal from sleep.

The obstructive apnea–hypopnea index (OAHl) was calculated based on the number of obstructive and mixed apneas and hypopneas per hour of total sleep time (TST). OSA was diagnosed with OAHl ≥ 1 , and was classified as mild when OAHl ≥ 1 –4.9, moderate when OAHl ≥ 5 –9.9 and severe when OAHl ≥ 10 , according to international guidelines [3–5].

Airflow sensors were repositioned if displacement from their position resulted in absent or poor quality signal. The NC was replaced if the probe was blocked by excessive nasal secretions. These interventions during sleep were performed mainly during periods of slow wave sleep in order to minimize patient disturbances or during spontaneous awakenings.

2.5. Quality of flow tracings

Quality of the NC and Th signals was visually assessed and was defined as uninterpretable when no airflow signal was recorded for 30 s while respiratory motion signals and SpO₂ signal and values remained unchanged. Time spent with an uninterpretable airflow signal with Th and NC was expressed as a percentage of TST.

2.6. Statistical analysis

Data analysis was carried out using the software IBM SPSS Statistics 26.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Continuous variables were expressed as median (IQR) unless otherwise indicated, while categorical variables were reported as absolute numbers and percentages. As most quantitative variables were not normally distributed, non-parametric tests were applied in all comparisons. Differences between NC and Th in airflow sensor repositioning were evaluated using the McNemar test. Comparison of sleep time with uninterpretable signal between NC and Th was performed using the Wilcoxon test. Factors associated with an uninterpretable signal $\geq 25\%$ of TST were evaluated using Pearson's chi-square or Fisher's exact test for categorical variables and the linear-trend chi-square test for ordinal variables. A logistic regression analysis was performed to obtain variables independently associated with a longer uninterpretable signal time. The number of respiratory events detected using the different methods was compared using Friedman's test followed by a pairwise post-hoc analysis with Bonferroni correction. Differences in OSA severity were assessed using the McNemar-Bowker test.

The agreement between respiratory events obtained with Th, NC and both sensors was evaluated using the intraclass correlation coefficient (ICC). The diagnostic accuracy of Th and NC was evaluated by obtaining receiver operating characteristic (ROC) curves and by calculating the sensitivity, specificity, positive and negative predictive values, and likelihood ratios for different cut-off points of the OAHl. A p-value <0.05 was considered statistically significant.

3. Results

A flow-chart of the study is shown in Fig. 1. Of the 185 children included in the study, ten (5.5%) did not tolerate the placement of the NC from the beginning of the PSG recording, and one of them (0.5%) did not tolerate the Th ($p = 0.04$). In three patients the PSG could not be assessed due to technical problems. Thus, 172 PSG records included both flow sensors and were available for analysis. The characteristics of the sample finally included are shown in Table 1, and the main results of the PSG in Table 2. The prevalence of OSA was 64.0%, and the proportions of children with mild, moderate, and severe OSA were 23.3%, 8.1%, and 32.6% respectively.

3.1. Flow signal quality and interpretability

During the sleep study, the intervention of the technician was frequently required for the repositioning of both the NC and the Th (45.3% of patients and 40.1% respectively, $p = 0.306$). The number of times the sensor was repositioned was 0 (0–2) for the NC and 0 (0–1) for the Th ($p = 0.018$). Repositioning more than twice was required in 9.9% of patients in the case of NC and in 4.7% of patients in the case of Th ($p = 0.022$). In most cases, the repositioning of both the NC and the Th was due to a poor tolerance of the sensor with voluntary displacement of the airflow sensor during a period of awakening (36.5% vs 29.1% respectively, $p = 0.047$), and to a lesser extent to the displacement of the sensor due to movements during sleep (4.7% vs 11.0%, $p = 0.027$). Furthermore, NC required repositioning or changing due to secretion obstruction in three patients (4.1%).

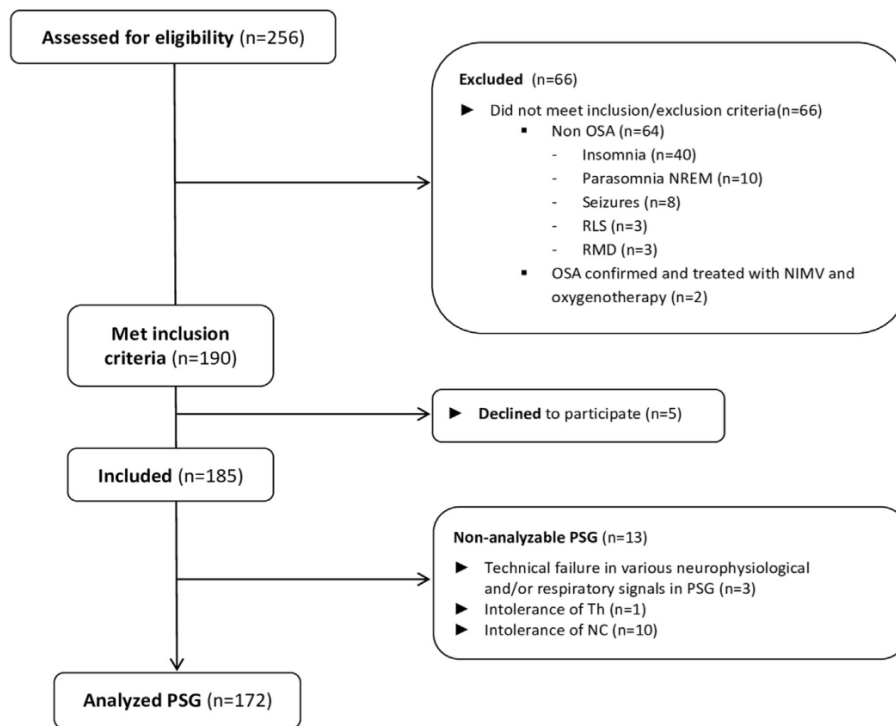


Fig. 1. Flow chart of the study. OSA: obstructive sleep apnea; NREM: non-rapid eye movement; RLS: restless legs syndrome; RMD: rhythmic movement disorder; NIMV: non-invasive mechanical ventilation; PSG: polysomnography; Th: thermistor; NC: nasal cannula.

Table 1
Demographic and clinical characteristics of the study population (n = 172).

Variable	
Age [years]; mean (SD)	2.3 (1.2)
Sex [M/F]; n (%)	103 (60)/69 (40)
Ethnicity; n (%)	
White	140 (81.4)
Hispanic	27 (15.7)
Black	4 (2.3)
Asian	1 (0.6)
Prematurity; n (%)	29 (16.9)
BMI [Kg/m ²]; mean (SD)	16.5 (2.5)
BMI z-score; mean (SD)	0.1 (1.7)
Obesity; n (%)	21 (12.2)
Gastroesophageal reflux; n (%)	21 (12.2)
Tonsils and adenoid grade; n (%)	
No hypertrophy	42 (24.4)
Mild-moderate	44 (25.6)
Severe	86 (50.0)
Respiratory co-morbidities; n (%)	99 (57.6)
Recurrent upper respiratory infection	93 (54.1)
Laryngomalacia	3 (1.7)
Bronchopulmonary dysplasia	2 (1.2)
Asthma	1 (0.6)
Neurologic co-morbidities; n (%)	46 (26.7)
Developmental delay	28 (16.3)
Epilepsy	4 (2.3)
Genetic conditions	36 (20.9)
Neuromuscular disorders	7 (4.1)
Metabolic disorders	2 (1.2)
Neurodevelopmental disorder	10 (5.8)
Congenital hindbrain abnormalities	9 (5.2)

M/F: Male/Female; BMI: body mass index; BMI z-score: BMI standard deviation; SD: standard deviation.

Table 2
Polysomnographic measures (n = 172).

Variable; median (IQR) or n (%)	
TRT [min]	262.5 (228.2–317.6)
TST [min]	184.3 (146.0–239.1)
Sleep efficiency [%]	79.3 (64.0–89.0)
Stage NREM [%TST]	82.9 (78.8–88.7)
Stage NREM 1 [%TST]	9.4 (5.8–13.9)
Stage NREM 2 [%TST]	40.0 (31.4–47.5)
Stage NREM 3 [%TST]	32.9 (26.8–40.2)
Stage REM [%TST]	17.0 (11.3–21.3)
Patients without stage REM	11 (6.4)
Sleep cycles [No.]	3.0 (2.0–4.0)
Arousal index [No./h]	15.4 (10.9–25.1)
Respiratory arousal index, [No./h]	3.3 (0.7–12.7)
AHI [events/h]	4.9 (1.8–21.1)
OAHl [events/h]	4.0 (0.3–17.0)
AI [events/h]	1.4 (0.3–3.4)
HI [events/h]	2.2 (0.3–13.9)
RERAI [events/h]	0.0 (0.0–0.4)
SpO ₂ mean [%]	97.0 (96.0–98.0)
SpO ₂ nadir [%]	89.0 (85.2–93.0)
CT90 [%]	0.0 (0.0–0.3)
ODI3 [No./h]	2.6 (0.9–8.8)
TcCO ₂ [mmHg]	38.0 (36.0–40.0)
TcCO ₂ >50 [%TST]	0.0 (0.0–0.2)

TRT: total recording time; TST: total sleep time; NREM: non-rapid eye movement; REM: rapid eye movement; AHI: apnea-hypopnea index; OAHl: obstructive apnea-hypopnea index; AI: apnea index; HI: hypopnea index; RERAI: respiratory effort-related arousal index; SpO₂: peripheral oxygen saturation; CT90: percentage of total sleep time with saturation under 90%; ODI3: 3% oxygen desaturation index; TcCO₂: basal transcutaneous carbon dioxide; TcCO₂>50: percentage of total sleep time with transcutaneous carbon dioxide value exceeding 50mmHg; IQR: inter-quartile range.

Overall, the time with interpretable flow signal was shorter with the NC. Percentage of total recording time (TRT) with uninterpretable signal was 21.8% (8.7–55.2) with NC and 5.8% (1.9–17) with Th ($p < 0.001$). Differences were also observed when considering the percentage of TST, 17.8% (5.3–49.7) with NC vs 1.9% (0–8.5) with Th ($p < 0.001$); NREM sleep time, 15.9% (3.5–44.5) vs 1.4% (0–8.5) ($p < 0.001$); and REM sleep time, 6.2% (0–34.2) vs 0% (0–0.5) ($p < 0.001$). The signal was uninterpretable $\geq 25\%$ of TST in 40.7% of the PSG studies with the NC, compared to 8.7% with Th ($p < 0.005$). Age ≥ 1 year and the presence of severe adenotonsillar hypertrophy were the only clinical variables associated with a longer time with an uninterpretable NC signal (Table 3), and in a logistic regression model only severe adenotonsillar hypertrophy was associated with non-interpretability $\geq 25\%$ of the TST, with an odds ratio of 2.01 (95% CI: 1.29–3.14) ($p < 0.002$).

3.2. Detection of respiratory events

Table 4 summarizes the overall values of respiratory events obtained using the three methods, NC, Th and the combination NC + Th. NC detected fewer respiratory events due to periods without an interpretable signal (Fig. 2). In contrast, Th identified a similar number of events to the NC + Th combination. We did not detect central hypopneas in our patients. Of the 110 children with OSA, the use of Th alone allowed diagnosis of 105 (95.5%), while the NC alone diagnosed 91 (82.7%) ($p < 0.001$).

Table 5 shows the intraclass correlation coefficients between NC, Th and the combination of the two. Th presented greater reliability than NC in estimating OAH1.

Table 6 shows the sensitivity, specificity, predictive values, likelihood ratio values and the area under the ROC curve (AUC) obtained with each sensor separately for different OAH1 cut-off points. The diagnostic capacity of Th was higher than that of NC, with higher values of sensitivity and AUC. The lower sensitivity of the NC at the different cut-off points of the OAH1 affected the classification of OSA severity, with a lower proportion of severe cases (19.8% using the NC alone vs 30.8% using the Th alone, $p < 0.001$), and a higher proportion of non-OSA cases (47.1% vs 38.4%, respectively ($p < 0.001$)).

4. Discussion

In this study in children under the age of three with suspected OSA, the capacity of NC to detect respiratory events was lower than that of Th, due to the presence of a longer sleep time with an uninterpretable signal. The factors underlying this limitation were the

poorer tolerance of the sensor and the poor quality signal associated with the presence of adenotonsillar hypertrophy. There is a rationale for the current practice of using both sensors because one may not work for periods during the study; however, our results show some limitations associated with the use of NC in this age group.

In our patients, the use of NC as the sole flow sensor led to an underdiagnosis of OSA and an underestimation of its severity. These findings contrast with those of multiple studies in adults, which have reported a greater sensitivity with NC for identifying respiratory events than with Th [13–18,30]. Studies in children have also found a good correlation of respiratory events identified by NC with the increase in respiratory effort identified by esophageal manometry [19,23], as well as a greater sensitivity than Th for the identification of respiratory events [19,23]. However, these studies evaluated small samples and included very few children under three years of age [19,21–23] or none at all [20]. Additionally, in their comparisons of NC and Th some studies have included only polysomnographic tracings with a good quality signal for both sensors [20]. In our study, in contrast, we assessed a wide series of patients with frequent neurologic and respiratory co-morbidities and a wide range of OAH1 values, which reflect the challenging situations encountered at a sleep unit in this age range. We found that NC performed worse than Th in detecting upper airway obstructive events because its potential greater sensitivity in detecting these events was outweighed by a greater available time of flow signal with Th.

The frequent loss of flow signal during unsupervised home PSG in children has already been reported in a population-based study, in which only 42% of records showing an interpretable flow signal of both NC and Th for more than 47% of TST [20]. Similarly, Marcus et al. [31], also using unattended home PSG in children aged 5–12 years without suspected OSA, identified the NC as the most problematic sensor with only 67% of patients with more than 75% of the study with a satisfactory NC signal; however, the combination of NC and Th provided the presence of some flow signal for more than 75% of the night in 96% of the subjects. With an attended PSG, 40% of our patients presented an uninterpretable NC signal for more than 25% of TST, while with Th this occurred in only 8% of cases. These findings are consistent with a previous study in 30 children with suspected OSA in whom problems with the flow signal were mainly observed with the NC and were more frequent in the subgroup under three years of age [23].

We identified poor sensor tolerance and adenotonsillar hypertrophy as factors related to the presence of an uninterpretable NC signal. During PSG, both NC and, to a lesser extent Th, required

Table 3
Clinical variables and sleep time with uninterpretable signal for nasal cannula (NC).

	TST with uninterpretable NC signal		P Value
	<25% (n = 102)	$\geq 25\%$ (n = 70)	
Age [years]; n (%)			0.003
<1 year	25 (24.5)	5 (7.1)	
≥ 1 year	77 (75.5)	65 (92.9)	
Obesity; n (%)	13 (12.9)	8 (11.4)	0.818
Recurrent upper respiratory infection; n (%)	49 (48.0)	44 (62.9)	0.055
Gastroesophageal reflux; n (%)	15 (14.7)	6 (8.6)	0.227
Prematurity; n (%)	18 (17.6)	11 (15.7)	0.739
Adenotonsillar grade; n (%)			<0.001
Normal	34 (33.3)	8 (11.4)	
Mild-to-moderate hypertrophy	31 (30.4)	13 (18.6)	
Severe hypertrophy	37 (36.3)	49 (70.0)	
Developmental delay; n (%)	19 (18.6)	13 (18.6)	0.993
Genetic conditions; n (%)	13 (12.7)	12 (17.1)	0.421

TST: total sleep time; OSA: obstructive sleep apnea; NC: nasal cannula.

Table 4
Respiratory events identified using the three methods.

	NC + Th	NC	Th	P Value
OAH1 [events/h]; median (IQR)	2.5 (0.3–16.8)	1.4 (0.0–7.8)	1.9 (0.1–15.1)	<0.001
AI [events/h]; median (IQR)	1.4 (0.3–3.4)	1.0 (0.0–2.9)	1.5 (0.3–3.4)	<0.001
HI [events/h]; median (IQR)	2.2 (0.3–13.9)	1.0 (0.0–5.8)	1.7 (0.1–11.6)	<0.001

OAH1: obstructive apnea-hypopnea index; AI: apnea index; HI: hypopnea index; Th: thermistor; NC: nasal cannula; IQR: interquartile range.

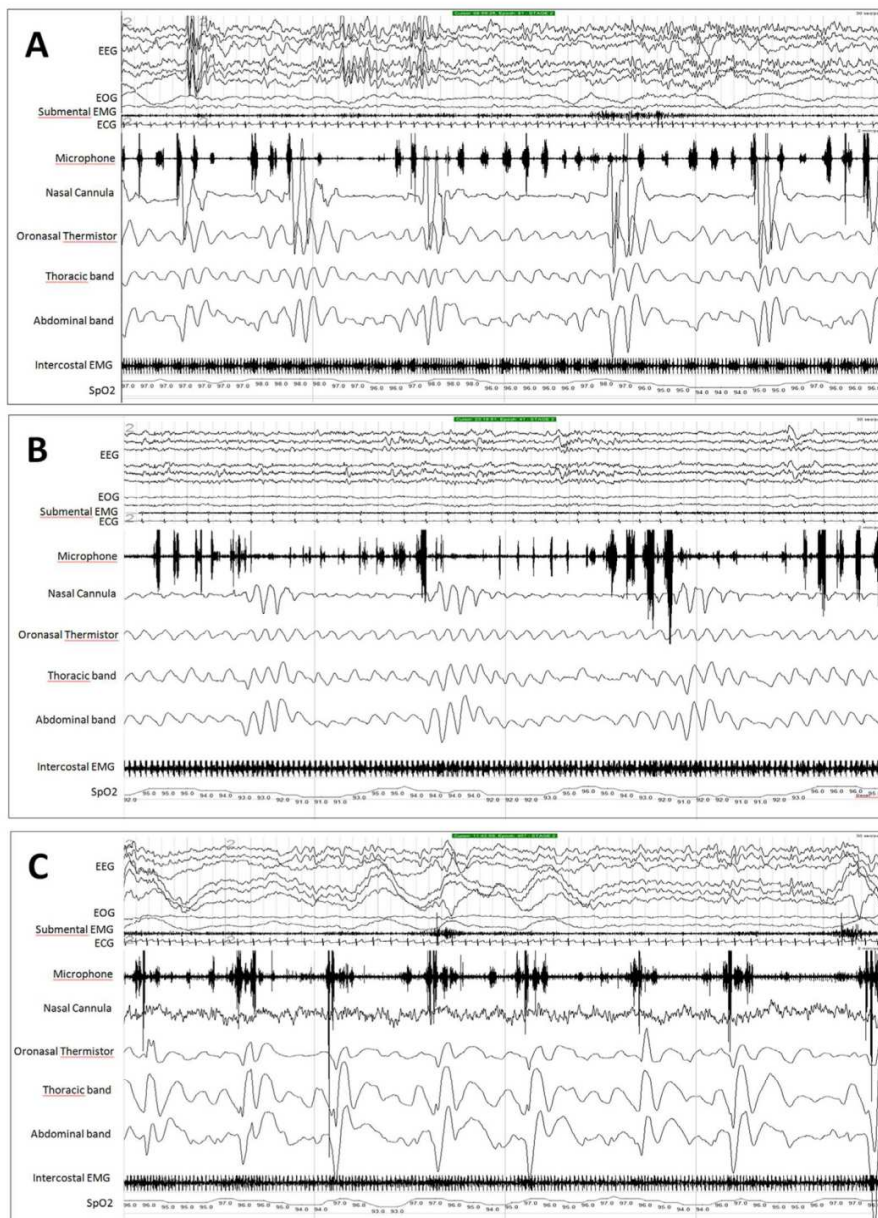


Fig. 2. Polysomnographic views of the behaviour of nasal cannula and thermistor during hypopneas in children under the age of three with obstructive sleep apnea. A) Obstructive events detected by nasal cannula and thermistor; B) Obstructive hypopnea detected by nasal cannula. It could be missed if relying only in thermistor; C) Period without nasal cannula signal due to displacement of the sensor by the patient. Only hypopneas detected by the less sensitive thermistor are considered.

frequent intervention by the sleep technician for their repositioning due to voluntary or involuntary displacement by the patient. Previously, studying the two sensors in a series of ten children with a mean age of five years Verginis and cols [22] reported that the NC was more bothersome and difficult to reposition during sleep

without waking the child. It may also be the case that the NC signal, dependent on the changes in nasal pressure, is more likely to be lost due to displacement or blockage by secretions than the Th signal, which is sensitive to the temperature of the nasal and mouth flow. As in other series of patients of a similar age with suspected OSA, a

Table 5
Intermeasurement agreement using nasal cannula (NC), thermistor (Th) and both (NC + Th) in estimation of OAHl.

	ICC	95% CI
Between NC + Th and Th	0.995	0.993–0.997
Between NC + Th and NC	0.618	0.482–0.718
Between NC and Th	0.609	0.485–0.705

ICC: intraclass correlation coefficient; CI: confidence interval; Th: thermistor; NC: nasal cannula.

high percentage of our participants had neurological and respiratory co-morbidities that may have affected in some degree the problems related to flow sensors tolerance.

We also identified the presence of severe adenotonsillar hypertrophy as a factor associated with poor NC signal. Adenotonsillar hypertrophy is known to be a risk factor for the development of OSA in children [32], particularly in predominantly non-obese populations such as ours and in children of similar age; its influence is lower in older children, who have a proportionally larger upper airway and in whom the role of obesity in the development of OSA is more relevant [24,33–35]. In adults, mouth breathing due to nasal obstruction has been associated with a poor NC signal but with an unchanged Th signal [15,16]. However, the influence of adenotonsillar hypertrophy on the flow signal during PSG has not been previously studied. Supporting our findings, it is known that adenotonsillar hypertrophy, frequently associated with recurrent upper airway infections, and the presence of neurological syndromes or anatomical alterations related to OSA have been associated with mouth breathing in children under 3 years of age [24].

Although the combined use of the NC and the Th during PSG is the accepted gold standard, our findings suggest a possible underdiagnosis and underestimation of OSA in children under three years of age because some obstructive events would remain undetected due to the lack of NC signal and the lower sensitivity of Th to detect obstructive hypopnea. It can be speculated that this might be associated with an increase in the neurocognitive, cardiovascular and metabolic effects that have been associated with childhood OSA in recent years [1–4]. Although respiratory polygraphy is not recommended in children <2 years [5] and may be considered an alternative if PSG is not available in children >2 years [4], our results may be especially noteworthy if we use simplified diagnostic methods that are available for home studies and that use NC as the sole flow sensor [36]. The clinical value of analyzing sleep studies in these patients considering exclusively the time with a correct signal from both sensors should also be evaluated. In addition, the accuracy of home respiratory polygraphy using NC together with Th [37] or respiratory inductance plethysmography [38] for the diagnosis of OSA should be specifically assessed in the

age range evaluated in our work. Other possible consequences of the underestimation of OSA would be an increase in respiratory complications as well as a higher residual OAHl associated with adenotonsillectomy as a treatment for OSA, which have been reported to be more frequent in children under three years of age [39,40].

Our study has some limitations. First, we used a daytime nap, an option previously applied successfully in children [29,39–41]. The aim of studying children under three years of age in this way in our sleep unit is motivated by our intention to reduce the long waiting list. This procedure have limited the sleep time in our patients, as previously described with the same methodology by Trang et al. studying flow signals in children <12 months [23]. In addition, to maximize sleep time in our patients, 10 children who did not tolerate the NC at the beginning of the study were excluded from the analysis without trying to reposition the NC when the child is already asleep as we usually do in overnight sleep studies, reducing the studied sample. We believe that these facts did not affect the main results of our study; however, we cannot rule out that overnight studies, with longer TST and more REM sleep [42–44], could lead to different results. Second, we did not use intraesophageal pressure sensors to detect respiratory effort, or a pneumotachograph to detect airflow; their use would have provided us with an accurate OAHl value of our patients, but they are intrusive procedures that may cause sleep fragmentation and are thus unsuitable in routine PSG studies, especially in children. Third, to avoid a potential interaction between both sensors when measuring changes in airflow, an alternative design of our study would have been to compare both sensors in 2 studies performed with each sensor separately. However, our methodology using both sensors simultaneously is the usual one in clinical practice and we believe our results reflect a problem associated with this practice. And fourth, all children studied were referred due to suspicion of OSA and frequently presented neurological and respiratory co-morbidities, making sleep studies more difficult. This implies that our results can not be extrapolated to asymptomatic children.

In conclusion, in children under the age of three, the ability of NC to detect obstructive episodes during sleep was lower than previously reported in older children and adults. This is related to a poor tolerance of the sensor and the frequent presence of adenotonsillar hypertrophy in these patients, and may lead to an underestimation of OSA due to undetected events due to the absence of NC signal and less sensitivity of Th in detecting obstructive hypopneas. Therefore, other non-invasive measurements to identify respiratory events during sleep may be of additional value.

Funding

This research did not receive any specific grant from funding

Table 6
Diagnostic accuracy of nasal cannula (NC) and thermistor (Th) for detecting the different grades of OAHl.

	NC			Th		
	OAHl ≥1	OAHl ≥5	OAHl ≥10	OAHl ≥1	OAHl ≥5	OAHl ≥10
n (%)	91 (52.9)	52 (30.2)	34 (19.8)	106 (61.6)	68 (39.5)	53 (30.8)
Sensitivity (%)	82.7	74.3	60.7	95.5	97.1	94.6
Specificity (%)	100	100	100	98.4	100	100
PPV (%)	100	100	100	99.1	100	100
NPV (%)	76.5	85.0	84.1	92.4	98.1	97.5
LR+	∞	∞	∞	59	∞	∞
LR-	0.17	0.26	0.39	0.05	0.03	0.05
AUC (95%CI)	0.909 (0.864–0.955)	0.875 (0.808–0.942)	0.863 (0.787–0.939)	0.985 (0.967–1)	0.999 (0.997–1)	0.998 (0.995–1)

OAHl: obstructive apnea-hypopnea index; PPV: positive predictive value; NPV: negative predictive value; LR+: positive likelihood ratio; LR-: negative likelihood ratio; AUC: area under the ROC curve; Th: thermistor; NC: nasal cannula.

agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

CRedit authorship contribution statement

María José Jurado: Conceptualization, Formal analysis, Data curation, Methodology, Visualization, Writing - original draft, Writing - review & editing. **Gabriel Sampol:** Conceptualization, Formal analysis, Data curation, Methodology, Supervision, Visualization, Writing - original draft, Writing - review & editing. **Manuel Quintana:** Formal analysis, Writing - review & editing. **Odile Romero:** Formal analysis, Visualization, Writing-review, and editing. **Roser Cambrodí:** Formal analysis, Visualization, Writing-review, and editing. **Alex Ferré:** Formal analysis, Visualization, Writing-review, and editing. **Júlia Sampol:** Formal analysis, Visualization, Writing - review & editing.

Declaration of competing interest

The authors have no disclosures or financial conflicts of interest.

Acknowledgments

We are extremely grateful to all the families who took part in this study. We also thank our sleep technicians and nurses, for their assistance in performing the sleep studies.

References

- Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR, et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *Lancet Respir Med* 2019;7:687–98.
- Lumeng JC, Chervin RD. Epidemiology of pediatric obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:242–52.
- Marcus CL, Brooks LJ, Draper KA, et al. American Academy of Pediatrics. Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics* 2012;130:e714–55.
- Kaditis AG, Alonso Alvarez ML, Boudewyns A, et al. Obstructive sleep disordered breathing in 2- to 18-year-old children: diagnosis and management. *Eur Respir J* 2016;47:69–94.
- Kaditis AG, Alonso Alvarez ML, Boudewyns A, et al. ERS statement on obstructive sleep disordered breathing in 1- to 23-month-old children. *Eur Respir J* 2017;50:1700985.
- Berry RB, Brooks R, Gamaldo C, et al. AASM scoring manual updates for 2017. Version 2.4. *J Clin Sleep Med* 2017;13:665–6.
- Anders T, Emde R, Parmelee A. A manual of standardized terminology, techniques and criteria for scoring of states of sleep and wakefulness in newborn infants. Los Angeles, CA: UCLA Brain Information Service/BRI Publications Office, NINDS Neurological Information Network; 1971.
- Farré R, Montserrat JM, Rotger M, Ballester E, Navajas D. Accuracy of thermistors and thermocouples as flow-measuring devices for detecting hypopnoeas. *Eur Respir J* 1998;11:179–82.
- Heitman SJ, Atkar RS, Hajduk EA, Wanner RAFW. Validation of nasal pressure for the identification of apnoeas/hypopnoeas during sleep. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:386–91.
- Thurnheer R, Xie X, Bloch KE. Accuracy of nasal cannula pressure recordings for assessment of ventilation during sleep. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1914–9.
- Hosselet JJ, Norman RG, Ayappa I, Rapoport DM. Detection of flow limitation with a nasal cannula/pressure transducer system. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1461–7.
- Ayappa I, Norman RG, Krieger AC, Rosen A, O'malley RL, Rapoport DM. Non-invasive detection of respiratory effort-related arousals (RERAs) by a nasal cannula/pressure transducer system. *Sleep* 2000;23:763–71.
- Hernández L, Ballester E, Farré R, et al. Performance of nasal prongs in sleep studies: spectrum of flow-related events. *Chest* 2001;119:442–50.
- Norman RG, Ahmed MM, Walsleben JA, Rapoport DM. Detection of respiratory events during NPSG: nasal cannula/pressure sensor versus thermistor. *Sleep* 1997;20:1175–84.
- Sériès F, Marc I. Nasal pressure recording in the diagnosis of sleep apnoea hypopnoea syndrome. *Thorax* 1999;54:506–10.
- Epstein MD, Chicoine SA, Hanumara RC. Detection of upper airway resistance syndrome using a nasal cannula/pressure transducer. *Chest* 2000;117:1073–7.
- Teichtahl H, Cunnington D, Cherry G, Wang D. Scoring polysomnography respiratory events: the utility of nasal pressure and oro-nasal thermal sensor recordings. *Sleep Med* 2003;4:419–25.
- Ballester E, Badia JR, Hernández L, Farré R, Navajas D, Montserrat JM. Nasal prongs in the detection of sleep-related disordered breathing in the sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Eur Respir J* 1998;11:880–3.
- Serebrisky D, Cordero R, Mandeli J, Lamm C. Assessment of inspiratory flow limitation in children with sleep-disordered breathing by a nasal cannula pressure transducer system. *Pediatr Pulmonol* 2002;33:380–7.
- Budhiraja R, Goodwin JL, Parthasarathy S, Quan SF. Comparison of nasal pressure transducer and thermistor for detection of respiratory events during polysomnography in children. *Sleep* 2005;28:1117–21.
- Griffiths A, Maul J, Wilson A, Stick S. Improved detection of obstructive events in childhood sleep apnoea with the use of the nasal cannula and the differentiated sum signal. *J Sleep Res* 2005;14:431–6.
- Verginis N, Davey MJ, Horne RSC. Scoring respiratory events in paediatric patients: evaluation of nasal pressure and thermistor recordings separately and in combination. *Sleep Med* 2010;11:400–5.
- Trang H, Leske V, Gaultier C. Use of nasal cannula for detecting sleep apnoea and hypopnoeas in infants and children. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:464–8.
- Katz ES, Mitchell RB, D'Ambrosio CM. Obstructive sleep apnea in infants. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:805–16.
- Don DM, Geller KA, Koempel JA, Ward SD. Age specific differences in pediatric obstructive sleep apnea. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2009;73:1025–8.
- Carrascosa A, Fernández J, Ferrández A, López Siguero J, López D, Sánchez E. Estudios españoles de Crecimiento 2010. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2011;2(Suppl):53–8.
- Cohen D, Konak S. The evaluation of radiographs of the nasopharynx. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1985;10:73–8.
- Brodsky L. Modern assessment of tonsils and adenoids. *Pediatr Clin* 1989;36:1551–69.
- Marcus CL, Keens TG, Ward SD. Comparison of nap and overnight polysomnography in children. *Pediatr Pulmonol* 1992;13:16–21.
- BaHammam A. Comparison of nasal prong pressure and thermistor measurements for detecting respiratory events during sleep. *Respiration* 2004;71:385–90.
- Marcus CL, Traylor J, Biggs SN, et al. Feasibility of comprehensive, unattended ambulatory polysomnography in school-aged children. *J Clin Sleep Med* 2014;10(8):913–8.
- Gulotta G, Iannella G, Vicini C, et al. Risk factors for obstructive sleep apnea syndrome in children: state of the art. *Int J Environ Res Publ Health* 2019;16:3235.
- Selvadurai S, Voutsas G, Propst EJ, Wolter NE, Narang I. Obstructive sleep apnea in children aged 3 years and younger: rate and risk factors. *Paediatr Child Health* 2020;25:432–8.
- Dayyat E, Kheirandish-Gozal L, Sans Capdevila O, Maarafeya MMA, Gozal D. Obstructive sleep apnea in children: relative contributions of body mass index and adenotonsillar hypertrophy. *Chest* 2009;136:137–44.
- Kang KT, Chou CH, Weng WC, Lee PL, Hsu WC. Associations between adenotonsillar hypertrophy, age, and obesity in children with obstructive sleep apnea. *PLoS One* 2013;8:1–8.
- Chiner E, Cánovas C, Molina V, Sancho-Chust JN, Vañes S, Pastor E, Martínez-García MA. Home respiratory polygraphy is useful in the diagnosis of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *J Clin Med* 2020;9(7):2067.
- Alonso-Álvarez ML, Terán-Santos J, Ordax-Carbajo E, Cordero-Guevara JA, Navazo-Egüía AI, Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Reliability of home respiratory polygraphy for the diagnosis of sleep apnea in children. *Chest* 2015;147(4):1020–8.
- Gudnadottir G, Hafsten L, Redfors S, Ellegård E, Hellgren J. Respiratory polygraphy in children with sleep-disordered breathing. *J Sleep Res* 2019;28(6):e12856.
- Nosetti L, Zaffanello M, De Bernardi F, et al. Age and upper airway obstruction: a challenge to the clinical approach in pediatric patients. *Int J Environ Res Publ Health* 2020;17:3531.
- Aurora RN, Zak RS, Karippot A, et al. American Academy of Sleep Medicine. Practice parameters for the respiratory indications for polysomnography in children. *Sleep* 2011;34:379–88.
- 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;118:360–5.
- Scholle S, Wiater A, Scholle HC. Normative values of polysomnographic parameters in childhood and adolescence: cardiorespiratory parameters. *Sleep Med* 2011;12(10):988–96.
- Selvadurai S, Voutsas G, Propst EJ, Wolter NE, Narang I. Obstructive sleep apnea in children aged 3 years and younger: rate and risk factors. *Paediatr Child Health* 2019 Jul 10;25(7):432–8.
- Rayasam S, Johnson R, Lenahan D, Abijay C, Mitchell RB. Obstructive sleep apnea in children under 3 Years of age. *Laryngoscope* 2021 Sep;131(9):E2603–8.



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Sleep Medicine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/sleep



Corrigendum

Erratum to “Nasal cannula use during polysomnography in children aged under three with suspected sleep apnea” [Sleep Med 99 (2022) 41–48 5332]



María José Jurado ^{a, c, d, f, *}, Gabriel Sampol ^{b, c, d}, Manuel Quintana ^e, Odile Romero ^{a, c, d}, Roser Cambrodí ^{a, c, d}, Alex Ferré ^{a, c}, Júlia Sampol ^{b, c, d}

^a Department of Clinical Neurophysiology, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Passeig Vall d'Hebron 119-129, 08035, Barcelona, Spain

^b Department of Respiratory Care, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Passeig Vall d'Hebron 119-129, 08035, Barcelona, Spain

^c Multidisciplinary Sleep Unit, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Passeig Vall d'Hebron 119-129, 08035, Barcelona, Spain

^d Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Instituto de la Salud Carlos III (ISCIII), Avenida de Monforte de Lemos, 3-5, 28029, Madrid, Spain

^e Department of Neurology, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Passeig Vall d'Hebron 119-129, 08035, Barcelona, Spain

^f Departament de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

The authors regret that the affiliation of the corresponding author, María José Jurado, was incomplete and this has now been corrected to include Departament de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain.

The authors would like to apologise for any inconvenience caused.

DOI of original article: <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2022.07.009>.

* Corresponding author. Multidisciplinary Sleep Unit, Department of Clinical Neurophysiology, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Departament de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona, Passeig Vall d'Hebron 119-129, 08035, Barcelona, Spain.

E-mail addresses: mjjuradoluque@gmail.com, mjose.jurado@vallhebron.cat (M.J. Jurado).

<https://doi.org/10.1016/j.sleep.2022.12.010>

1389-9457/© 2022 The Author(s). Published by Elsevier B.V. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

