



Original

Variabilidad circadiana de la oximetría de pulso en niños sanos menores de 7 años

Mario H. Vargas^{a,*}, Irasema Rodríguez-Godínez^b, Jesús Arias-Gómez^{c,d} y M. Elena Y. Furuya^a^a Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Respiratorias, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, México DF, México^b Departamento de Neumología, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, México DF, México^c Servicio de Consulta Externa, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, México DF, México^d Centro Nacional Modelo de Atención, Investigación y Capacitación Casa Cuna Tlalpan, Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia [DIF], México DF, México

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 2 de agosto de 2011

Aceptado el 1 de febrero de 2012

On-line el 15 de marzo de 2012

Palabras clave:

Ritmo circadiano

Saturación de hemoglobina

Función pulmonar

Keywords:

Circadian rhythm

Hemoglobin saturation

Lung function

RESUMEN

Antecedentes: La saturación periférica de oxígeno (SpO₂) medida por oximetría de pulso es ampliamente usada en la práctica clínica, pero sus fluctuaciones durante las 24 h del día han sido poco exploradas. Recientemente describimos que niños hospitalizados por causas no cardiopulmonares tenían una variación circadiana de la SpO₂. Este hallazgo necesitaba ser corroborado en niños sanos, lo que constituyó la finalidad del presente estudio.

Población y método: Niños sanos residentes en una casa cuna gubernamental se estudiaron mediante oximetría de pulso cada 2 h a lo largo de 24 h.

Resultados: Se incluyeron 82 niños de un mes a 6,5 años de edad (media ± error estándar: 3,06 ± 0,16 años), con peso para la talla en el percentil 65,5 ± 2,9. En 65 (79,3%) niños los valores de SpO₂ siguieron una curva sinusoidal sugestiva de un ritmo circadiano. El conjunto de curvas sinusoidales en esta población tuvo un mesor de 95,10 ± 0,08%SpO₂ y un período de 21,05 ± 0,54 h (en el 53,8% de estos niños el período estuvo entre 20 y 28 h). El valor máximo de SpO₂ se alcanzó a las 3:14 PM ± 16 min, y el más bajo a las 5:16 AM ± 48 min. Al dividir las 24 h en 4 períodos se demostró que los valores más altos de SpO₂ se alcanzaban entre las 2 PM y las 8 PM.

Conclusiones: En esta población de niños clínicamente sanos existió una variación circadiana en la oximetría de pulso, con valores máximos a media tarde y mínimos en la madrugada.

© 2011 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Circadian Variability of Pulse Oximetry in Healthy Children Under the Age of 7

ABSTRACT

Background: Peripheral oxygen saturation (SpO₂) measured by pulse oximetry is widely used in clinical practice, but its fluctuations over the course of the 24 h of a day have not been explored at length. Recently, we reported that children hospitalized due to non-cardiopulmonary causes had a circadian variation in SpO₂. This finding needed to be corroborated in healthy children, which is the objective of the present study.

Patients and methods: Healthy children residing in a state foster home were studied with pulse oximetry every 2 h for 24 h.

Results: Eighty two children were included in the study, ranging in age from one month to 6.5 years (average ± standard error of 3.06 ± 0.16 years), with a weight-for-length/height percentile of 65.5 ± 2.9. In 65 (79.3%) children, the SpO₂ levels followed a sinusoidal curve suggesting circadian rhythm. The total group of sinusoidal curves in this population had a mesor of 95.10 ± 0.08% SpO₂, period of 21.05 ± 0.54 h (in 53.8% of these children, the period was between 20 and 28 h). The maximum SpO₂ was reached at 3:14 PM ± 16 min, and the minimum at 5:16 AM ± 48 min. When the 24 h were divided into four periods, it was demonstrated that the highest SpO₂ levels were reached between 2 PM and 8 PM.

Conclusions: In this population of clinically healthy children, there was a circadian variation in pulse oximetry, with maximum values in the late afternoon and minimal values in the early morning.

© 2011 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mhvargasb@yahoo.com.mx (M.H. Vargas).

Introducción

La oximetría de pulso es un procedimiento sumamente utilizado en el ámbito clínico y quirúrgico, y es una herramienta indispensable en las unidades de cuidados intensivos¹. Esta técnica se realiza habitualmente colocando un sensor en un dedo de cualquier extremidad o en otros sitios como el lóbulo de la oreja. El equipo emite un rayo de luz a 2 diferentes longitudes de onda (~660 y ~940 nm, alternativamente), que son absorbidos parcialmente por la hemoglobina². La cantidad de absorción dependerá de si la hemoglobina está unida al oxígeno o no. Mediante el cálculo de la cantidad de luz absorbida a cada una de las longitudes de onda se determina un índice que se compara automáticamente con una tabla o ecuación de valores de referencia, obteniéndose así el porcentaje de saturación de hemoglobina en sangre periférica (SpO_2)³.

Diversos estudios han publicado valores de referencia para la SpO_2 tanto en niños⁴⁻⁹ como en adultos^{10,11}. Sin embargo, estos estudios suelen realizarse a través de polisomnografía nocturna o con registros de relativamente corta duración, por lo que no hacen un análisis completo de las 24 h del día. Los trabajos encaminados a evaluar posibles cambios circadianos en la oxigenación son muy escasos. En 1972 Reinberg y Gervais¹² describieron que la PaO_2 era menor durante la noche en adultos sanos o en pacientes con obstrucción crónica de la vía aérea. En 1985 Updike et al.¹³ estudiaron a 6 recién nacidos pretérmino y concluyeron que en la mitad de ellos la presión transcutánea de oxígeno (tcPO_2) seguía un ritmo circadiano, alcanzando valores mínimos durante la madrugada. Por el contrario, en 1985 Postma et al.¹⁴ no pudieron demostrar un ritmo circadiano de la PaO_2 o la SpO_2 en 8 adultos sanos, aunque dicho ritmo sí fue evidente en 8 pacientes con obstrucción crónica de la vía aérea. En un estudio reciente nosotros evaluamos los valores de SpO_2 en 131 niños de entre 23 días y 16 años de edad internados en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI debido a diversas enfermedades, pero sin alteraciones cardiorrespiratorias agudas o crónicas¹⁵. A cada niño se le realizó oximetría de pulso aproximadamente cada 2 h durante 24 h, y encontramos que en la mayoría de ellos (85%) las mediciones de SpO_2 seguían un ritmo sinusoidal circadiano, con valores máximos a media tarde (~5:00 PM) y mínimos en la madrugada (~3:00 AM). Evidentemente, la principal desventaja de este estudio fue que se realizó en niños con alguna enfermedad, por lo que era indispensable explorar si dicho fenómeno de ritmicidad circadiana se presentaba igualmente en niños clínicamente sanos, lo que constituyó el objetivo del presente trabajo.

Material y métodos

Se trató de un estudio prospectivo, longitudinal y observacional realizado entre junio y noviembre de 2009 en una institución gubernamental de asistencia social ubicada en la ciudad de México (Centro Nacional Modelo de Atención, Investigación y Capacitación Casa Cuna Tlalpan, Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia [DIF]). Los niños pueden ingresar en la casa cuna a cualquier edad (entre 0 y 6 años), y a su ingreso se les abre un expediente y se les realiza un examen clínico completo, así como biometría hemática, química sanguínea y coproparasitoscopia. Se revisa el esquema de vacunación y se aplican las vacunas que faltan. Las instalaciones cuentan con una enfermera y un médico en cada turno que supervisan diariamente la salud de los niños. Además, a partir de su ingreso se lleva a cabo un programa de atención del niño sano que incluye revisiones periódicas (al menos cada 3 meses) en las que se efectúan exámenes dentales, visuales, ortopédicos, etc. Fuera de las actividades programadas de acuerdo a su edad (aseo,

alimentación, educación escolar, etc.), los niños están en posibilidades de convivencia libre con los demás.

Se seleccionaron para participar en el estudio a los niños que según su historia clínica y la exploración física se encontraban clínicamente sanos, sin antecedente de ronquidos frecuentes y sin que hubieran tenido infección de vías aéreas en los últimos 30 días. Previa firma del consentimiento informado por parte del representante legal, a los niños que ingresaron al estudio se les midió la SpO_2 aproximadamente cada 2 h durante un período de 24 h, empleando para ello un oxímetro de pulso portátil (modelo 513, Novametrix Medical Systems Inc., Wallingford, CT, EUA) equipado con un sensor pediátrico no desechable de tipo pinza rígida (modelo DB-9). Según las indicaciones del fabricante, la precisión de este oxímetro es de $\pm 2\%$ en valores de SpO_2 entre 80 y 100%. El sensor se colocó en un dedo de la mano, seleccionando el que mejor se ajustaba a su concavidad. Después de un período de estabilización de entre 10 a 15 s, se procedió a la lectura de la SpO_2 durante 1 min, seleccionando como valor final el más constante durante ese lapso. Si el niño estaba dormido, la medición de la oximetría se hizo en esas condiciones, sin despertarlo. Si el niño estaba despierto, se aseguró que estuviera en reposo al menos 5 min antes de las mediciones. Todas las mediciones las llevaron a cabo 2 de los médicos que participaron en el estudio (IRG y JAG). Estos valores y los de otras variables (pulso, temperatura timpánica, condiciones, etc.) se registraron en la hoja de captura.

Para cada niño se determinó cuál era la función sinusoidal (método de Levenberg-Marquardt) que mejor ajustaba los 12 puntos (es decir, los 12 valores de SpO_2 medidos en el ciclo de 24 h), para lo cual se empleó un programa de computación (CurveExpert v1.38, Daniel Hyams, EUA). Este mismo procedimiento se realizó reuniendo todos los valores de SpO_2 de todos los niños, para obtener una sola ecuación global. La presencia de una función sinusoidal con ciclo cercano a 24 h (entre 20 y 28 h) corroboró la existencia de una variabilidad circadiana de la SpO_2 . Una función sinusoidal, como la ilustrada en la figura 1, tiene por fórmula general:

$$y = a + b \cdot \cos(cx - d)$$

donde la función y es el valor de SpO_2 en la fracción del día seleccionada (x), la constante a corresponde al mesor (*midline estimating statistic of rhythm*, cuyo valor es muy parecido al promedio de las mediciones de SpO_2 en un ciclo completo), b es la amplitud (distancia desde el mesor hasta el punto más bajo o alto de la curva), c es $2\pi/\text{período}$ (el período es la duración de un ciclo completo, que en este caso se espera sea cercano a 24 h) y d es la fase (momento del período en el que se alcanza el valor máximo de SpO_2). Por lo tanto, una vez obtenida la fórmula de la función sinusoidal es posible conocer la hora en que ocurren los valores máximo y mínimo de SpO_2 , así como el grado de variación (máximo-mínimo). El posible

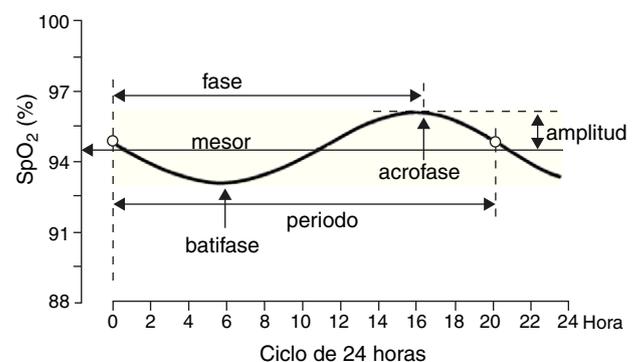


Figura 1. Elementos de una curva sinusoidal. Para la descripción de cada elemento, véase la sección «Material y métodos».

ritmo circadiano se evaluó también dividiendo al ciclo de 24 h en 4 períodos de 6 h cada uno (2-8, 8-14, 14-20 y 20-2 h).

La mayoría de las variables siguieron una distribución normal según la prueba de Kolmogorov-Smirnov, por lo que se empleó estadística paramétrica para su análisis, incluyendo análisis de regresión y correlación y prueba t de Student. La única variable que no siguió una distribución normal fue la medición de la SpO₂ en 4 períodos de 6 h cada uno, por lo que en ella se empleó estadística no paramétrica mediante prueba de Kruskal-Wallis seguida por prueba de Dunn para comparaciones múltiples.

El protocolo fue aprobado por la Comisión Nacional de Investigación en Salud del IMSS con el número 2008-785-040, así como por la Dirección General de Rehabilitación y Asistencia Social del DIF mediante oficio 221 000 00/668/09.

Resultados

Se estudiaron 82 niños de entre un mes y 6,5 años de edad (media $3,06 \pm 0,16$ años [error estándar]), 43 (52,4%) del sexo femenino, peso de $12,9 \pm 0,39$ kg y estatura de $87,8 \pm 1,55$ cm. Según los valores de referencia de la OMS, el indicador de peso para la talla estuvo en el percentil $65,5 \pm 2,9$; ninguno de los niños estaba por debajo del percentil 5, y solo 9 niños estaban por encima del percentil 95.

En 65 (79,3%) niños los valores de SpO₂ tomados durante las 24 h pudieron ajustarse a una curva sinusoidal. La figura 2 muestra algunos ejemplos de estos registros. No hubo diferencias estadísticamente significativas en las características antropométricas de estos niños y los 17 niños en quienes no fue posible obtener un ajuste

sinusoidal. Tampoco hubo diferencias en el promedio de su SpO₂ o en los valores mínimos y máximos. Al conjuntar todas las curvas sinusoidales el promedio del mesor fue de $95,10 \pm 0,08\%$ SpO₂ y el correspondiente a la amplitud, de $1,39 \pm 0,07\%$ SpO₂. El período tuvo una duración promedio de $21,05 \pm 0,54$ h, y en 35 (53,8%) de estos niños este estuvo comprendido entre 20 y 28 h. La hora en que se alcanzó el valor más alto de SpO₂ (acrofase) fue a las $3:14 \text{ PM} \pm 16$ min, mientras que el valor más bajo (batifase) se dio a las $5:16 \text{ AM} \pm 48$ min. A su vez, los valores más altos y más bajos de SpO₂ tuvieron promedios de $96,49 \pm 0,07$ y $93,71 \pm 0,14\%$ SpO₂, respectivamente, y concordando con esto último las diferencias máximas alcanzaron un promedio de $2,77 \pm 0,14\%$ SpO₂.

Al conjuntar todas las mediciones de SpO₂ de todos los niños que tuvieron cambios circadianos se encontró que se ajustaban a una curva sinusoidal única, con coeficiente de correlación $r=0,47$ (tabla 1 y fig. 3A). Este coeficiente fue mayor cuando en lugar de usar los valores originales de SpO₂ se usaron las diferencias de cada valor con respecto a su respectivo mesor. Así, con este último enfoque la curva sinusoidal resultante tuvo una $r=0,51$, con fórmula $y=0,022+1,032 \cdot \cos(6,192x-3,671)$ (tabla 1 y fig. 3B). Según esta ecuación, el período tuvo una duración de 24 h 21 min, la acrofase se alcanzó por la tarde (2:14 PM), mientras que la batifase ocurrió por la madrugada (2:03 AM). La diferencia entre el valor más alto y más bajo de SpO₂ fue de 2,06 puntos porcentuales.

Con respecto a la frecuencia cardíaca y la temperatura corporal, al conjuntar todas las mediciones de los niños también se obtuvieron patrones sinusoidales (tabla 1). Para el caso de la frecuencia cardíaca la ecuación de la función sinusoidal fue

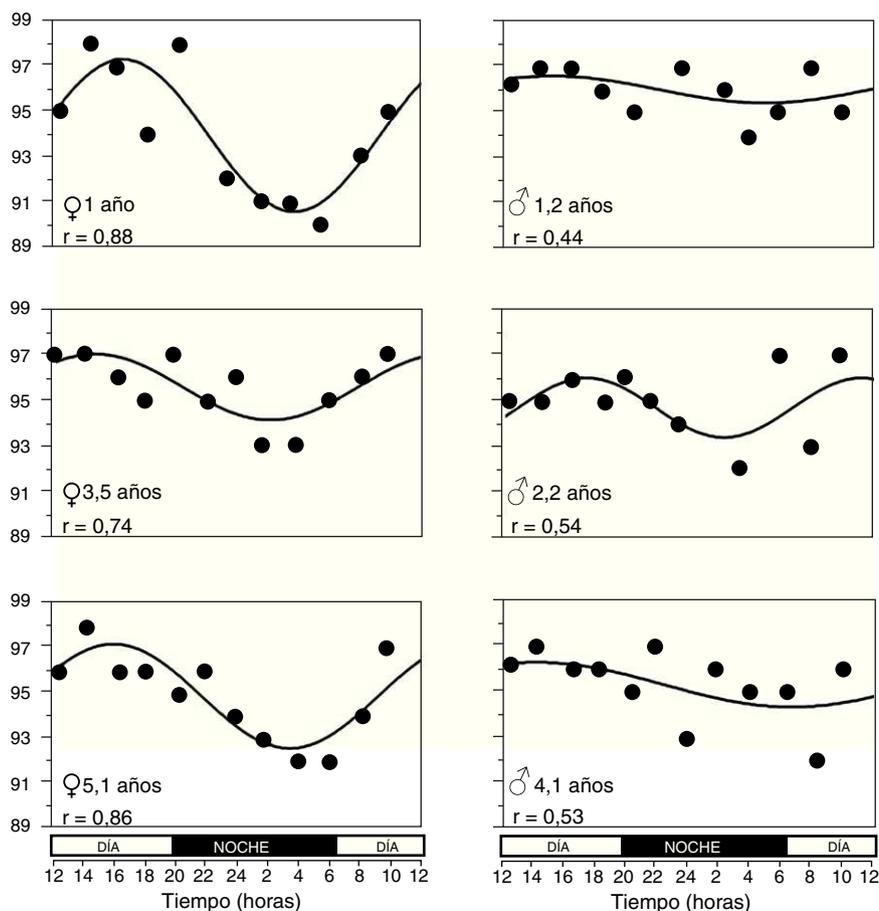


Figura 2. Ejemplos de la distribución de los valores de SpO₂ durante el período de 24 h y la función sinusoidal asociada. En cada panel se muestra la edad y el sexo del niño, así como el coeficiente de correlación de la curva (r).

Tabla 1

Características de las curvas de SpO₂, Δ SpO₂, frecuencia cardiaca y temperatura timpánica, calculadas después de conjuntar los datos de todos los niños y calcular una función sinusoidal única para cada variable

Característica	Curva usando %SpO ₂ real	Curva usando Δ %SpO ₂ (real - mesor)	Curva de frecuencia cardiaca (latidos/min)	Curva de temperatura (°C)
Mesor (%SpO ₂)	95,11	0,02	101,13	36,24
Máximo (%SpO ₂)	96,13	1,05	111,64	36,54
Mínimo (%SpO ₂)	94,09	-1,01	90,62	35,93
Período (h)	24,93	24,35	22,89	19,86
Acrofase (h)	14:19	14:14	13:28	12:30
Batifase (h)	01:51	02:03	02:01	02:34
Coefficiente de correlación	0,47	0,51	0,48	0,37

Acrofase: hora del día en que se alcanzó el valor máximo; batifase: hora de la noche en que se alcanzó el valor mínimo.

$y = 101,13 + 10,51 \cdot \cos(6,59x - 3,70)$, por lo que el período fue de 22 h 54 min y la acrofase y batifase ocurrieron a las 1:28 PM y 2:01 AM, respectivamente. Para la temperatura corporal la función fue $y = 36,24 + 0,30 \cdot \cos(7,59x - 3,95)$, con un período de 19 h 52 min, acrofase a las 12:30 PM y batifase a las 2:34 AM.

Al dividir las mediciones de SpO₂ de los 82 niños en 4 intervalos de 6 h cada uno se observó que hubo modificaciones progresivas de sus valores, alcanzando su máximo entre las 2:00 PM y las 8:00 PM (fig. 4).

Discusión

Con mucha frecuencia los organismos vivos presentan cambios a nivel bioquímico, celular y/o funcional durante el ciclo de 24 h, y la presencia de este reloj biológico es una gran ventaja en la adaptación al ambiente¹⁶. El sistema cardiovascular y el aparato respiratorio presentan este tipo de variaciones circadianas^{17,18}. Sin embargo, una de sus posibles consecuencias, la modificación circadiana de la SpO₂, ha sido poco explorada. En un estudio previo realizado en niños que estaban hospitalizados por enfermedades no cardiopulmonares se encontró que la SpO₂ tenía una variación circadiana¹⁵. En el presente estudio hemos evaluado si este fenómeno se presenta también en niños clínicamente sanos. Nuestros resultados corroboran que dicha variación circadiana de

la SpO₂ está presente, alcanzando valores máximos a media tarde y valores mínimos en la madrugada. El presente estudio arrojó, sin embargo, algunas diferencias con respecto al previo. Así, los niños hospitalizados tuvieron un mesor ligeramente más bajo (mediana, 94,2%SpO₂), una mayor amplitud del ritmo circadiano (mediana, 1,6%SpO₂) y la acrofase se alcanzó más tarde (mediana, 4:53 PM). Si bien parte de estas diferencias pudieran deberse a que el rango de edad era mayor (23 días a 16 años; mediana, 6,9 años), queda la posibilidad de que también hubiera influido en ellas su estancia en un ambiente hospitalario.

Aunque en el estudio no investigamos las causas de esta variación diurna-nocturna de la SpO₂, es posible que sea debida a cambios en los 2 principales factores que determinan el grado de oxigenación de la sangre: la ventilación (V') y la circulación pulmonar (Q'), en lo que se denomina la relación V'/Q'. Con respecto a la ventilación, se sabe que el calibre de las vías aéreas alcanza su máxima apertura alrededor de las 4:00 de la tarde y la menor hacia las 4:00 de la madrugada^{19,20}. Algunos de los factores neurohormonales que influyen en la circulación pulmonar también siguen un patrón circadiano. Por ejemplo, se conoce que el tono vagal y la concentración plasmática de histamina, capaces de provocar vasodilatación de la microcirculación pulmonar, son mayores en la madrugada y menores a media tarde²¹. De forma inversa, el tono simpático y las concentraciones plasmáticas de adrenalina y esteroides suprarrenales, que son factores que pro-

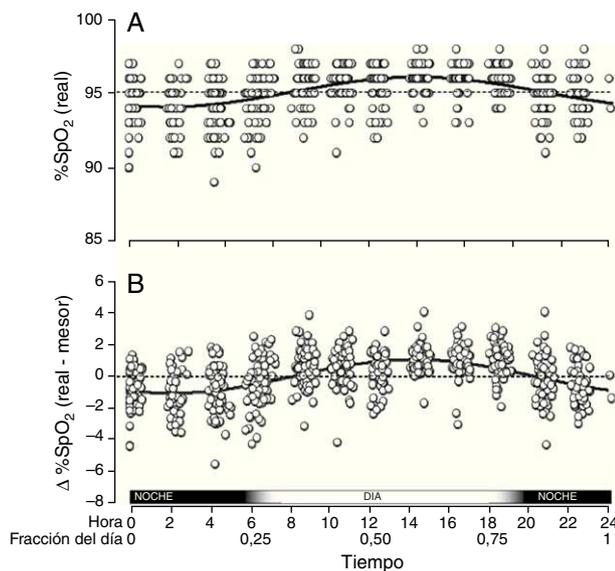


Figura 3. Valores conjuntos de SpO₂ obtenidos de los 65 niños que tuvieron un patrón sinusoidal. A) Cada círculo corresponde al valor real de cada medición de SpO₂. B) Ya que las curvas individuales de cada niño podían estar situadas a niveles distintos de SpO₂ (es decir, más arriba o más abajo con respecto al eje Y), los valores reales de SpO₂ de cada niño se ajustaron con respecto al mesor del mismo niño, con lo cual se homogeniza la posición de las curvas y se ilustra mejor la variabilidad circadiana.

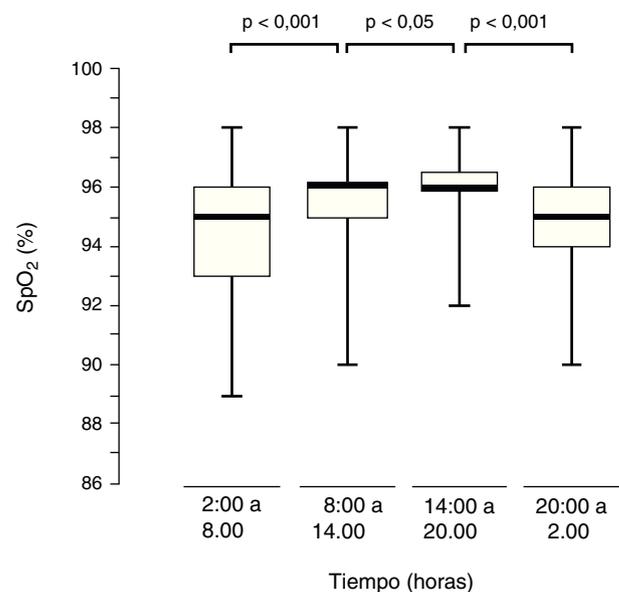


Figura 4. Distribución de los valores de SpO₂ de la población total de niños según la hora en que se tomaron las mediciones. La línea gruesa corresponde a las medianas; los bordes inferior y superior del rectángulo, a los cuartiles 1 y 3, y los extremos, a los valores mínimo y máximo.

mueven vasoconstricción, son menores en la madrugada y mayores a media tarde^{22,23}. Por lo tanto, las fluctuaciones en la ventilación alveolar y la circulación pulmonar durante las 24 h del día pueden dar lugar a cambios progresivos en la relación V/Q y, por lo tanto, de la SpO_2 ¹⁵. El máximo desequilibrio de esta relación (es decir, la menor ventilación con la mayor perfusión), que se traduciría en una disminución de la SpO_2 , teóricamente se alcanzaría durante la madrugada.

Los resultados encontrados en este estudio podrían tener implicaciones en la práctica clínica. En nuestro estudio la diferencia entre el valor más alto y más bajo de SpO_2 fue en promedio de 2,77 puntos porcentuales, lo que parece una diferencia relativamente pequeña. Sin embargo, hubo niños que alcanzaron diferencias de hasta 6% SpO_2 , y una caída de esa magnitud podría ser clínicamente relevante en pacientes con afecciones cardiopulmonares. Por otro lado, recientemente se ha propuesto que si a todos los recién nacidos se les realiza una oximetría de pulso después de las 24 h de vida y antes de salir del hospital, podrían detectarse cardiopatías congénitas potencialmente graves entre los que presentan cifras de SpO_2 menores o iguales a 90–95%, lo que ayudaría a prevenir una mayor morbilidad o mortalidad en estos niños^{24–26}. Evidentemente, la cifra que se ponga como límite deberá considerar la variación circadiana de la SpO_2 .

La altitud sobre el nivel del mar es el determinante principal de la presión absoluta de oxígeno en el aire inspirado y, por tanto, de la cantidad de oxígeno alveolar disponible para su difusión hacia el torrente circulatorio. Debido a ello, se ha comprobado ampliamente que los valores de SpO_2 descienden paulatinamente desde ~97% a nivel del mar hasta ~87% a una altitud de 4.000 m²⁷. El presente estudio se llevó a cabo en la Ciudad de México, situada a 2.240 m sobre el nivel del mar, por lo que los valores absolutos de SpO_2 podrían ser diferentes a otras altitudes. Sin embargo, consideramos muy probable que la variabilidad circadiana de la SpO_2 seguirá presentándose independientemente de la altitud y de la presión atmosférica de oxígeno.

Existen en el mercado oxímetros que pueden almacenar las determinaciones de SpO_2 de forma continua durante 24 h o más. Sin embargo, su utilidad en el análisis circadiano de la SpO_2 es todavía incierta, pues no habría manera de conocer las condición en que se encontraba el niño (jugando, tosiendo, comiendo, durmiendo, llorando, etc.).

En conclusión, en el presente estudio en niños clínicamente sanos encontramos una variación circadiana en los valores de oximetría en los niños sanos, con un período promedio cercano a 21 h y valores más altos de SpO_2 por la tarde (~3:14 PM) y más bajos en la madrugada (~5:16 AM).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Los autores agradecen a las autoridades y al personal del Centro Nacional Modelo de Atención, Investigación y Capacitación Casa Cuna Tlalpan, así como a la Dirección General de Rehabilitación

y Asistencia Social del Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia, su invaluable apoyo para la realización de este estudio.

Bibliografía

- Jubran A. Pulse oximetry. *Intensive Care Med.* 2004;30:2017–20.
- Schnapp LM, Cohen NH. Pulse oximetry. Uses and abuses. *Chest.* 1990;98:1244–50.
- Salyer JW. Neonatal and pediatric pulse oximetry. *Respir Care.* 2003;48:386–96, discussion 97–98.
- Brockmann PE, Poets A, Urschitz MS, Sokollik C, Poets CF. Reference values for pulse oximetry recordings in healthy term neonates during their first 5 days of life. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2011;96:F335–8.
- Gamponia MJ, Babaali H, Yugar F, Gilman RH. Reference values for pulse oximetry at high altitude. *Arch Dis Child.* 1998;78:461–5.
- Hariogopal S, Satish HP, Taktak AF, Southern KW, Shaw NJ. Oxygen saturation profile in healthy preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2011;96:F339–42.
- 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;146:1235–9.
- Uliel S, Tauman R, Greenfeld M, Sivan Y. Normal polysomnographic respiratory values in children and adolescents. *Chest.* 2004;125:872–8.
- Urschitz MS, Wolff J, Von Einem V, Urschitz-Duprat PM, Schlaud M, Poets CF. Reference values for nocturnal home pulse oximetry during sleep in primary school children. *Chest.* 2003;123:96–101.
- Catterall JR, Calverley PM, Shapiro CM, Flenley DC, Douglas NJ. Breathing and oxygenation during sleep are similar in normal men and normal women. *Am Rev Respir Dis.* 1985;132:86–8.
- Gries RE, Brooks LJ. Normal oxyhemoglobin saturation during sleep. How low does it go? *Chest.* 1996;110:1489–92.
- Reinberg A, Gervais P. Circadian rhythms in respiratory functions, with special reference to human chronophysiology and chronopharmacology. *Bull Physiopathol Respir (Nancy).* 1972;8:663–77.
- Updike PA, Accurso FJ, Jones RH. Physiologic circadian rhythmicity in preterm infants. *Nurs Res.* 1985;34:160–3.
- Postma DS, Koeter GH, vd Mark TW, Reig RP, Sluiter HJ. The effects of oral slow-release terbutaline on the circadian variation in spirometry and arterial blood gas levels in patients with chronic airflow obstruction. *Chest.* 1985;87:653–7.
- Vargas MH, Heyaime-Lalane J, Perez-Rodriguez L, Zuniga-Vazquez G, Furuya ME. Day-night fluctuation of pulse oximetry: An exploratory study in pediatric inpatients. *Rev Invest Clin.* 2008;60:303–10.
- Panda S, Hogenesch JB, Kay SA. Circadian rhythms from flies to human. *Nature.* 2002;417:329–35.
- Spengler CM, Shea SA. Endogenous circadian rhythm of pulmonary function in healthy humans. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:1038–46.
- Curtis AM, Fitzgerald GA. Central and peripheral clocks in cardiovascular and metabolic function. *Ann Med.* 2006;38:552–9.
- Hetzel MR, Clark TJ. Comparison of normal and asthmatic circadian rhythms in peak expiratory flow rate. *Thorax.* 1980;35:732–8.
- Vargas MH, Ruiz-Gutierrez HH, Espinosa-Serafin C, Zuniga-Vazquez G, Furuya ME. Underestimation of the peak flow variability in asthmatic children: Evaluation of a new formula. *Pediatr Pulmonol.* 2005;39:325–31.
- Barnes P, FitzGerald G, Brown M, Dollery C. Nocturnal asthma and changes in circulating epinephrine, histamine, and cortisol. *N Engl J Med.* 1980;303:263–7.
- Saareanta T, Polo O. Hormones and breathing. *Chest.* 2002;122:2165–82.
- Wanner A, Horvath G, Brieva JL, Kumar SD, Mendes ES. Nongenomic actions of glucocorticosteroids on the airway vasculature in asthma. *Proc Am Thorac Soc.* 2004;1:235–8.
- De-Wahl Granelli A, Wennergren M, Sandberg K, Mellander M, Bejlum C, Inganas L, et al. Impact of pulse oximetry screening on the detection of duct dependent congenital heart disease: A Swedish prospective screening study in 39,821 newborns. *BMJ.* 2009;338:a3037.
- Mahle WT, Newburger JW, Matherne GP, Smith FC, Hoke TR, Koppel R, et al. Role of pulse oximetry in examining newborns for congenital heart disease: A scientific statement from the American Heart Association and American Academy of Pediatrics. *Circulation.* 2009;120:447–58.
- Rosati E, Chitano G, Dipaola L, De Felice C, Latini G. Indications and limitations for a neonatal pulse oximetry screening of critical congenital heart disease. *J Perinat Med.* 2005;33:455–7.
- Beall CM. Adaptations to altitude: A current assessment. *Annu Rev Anthropol.* 2001;30:423–56.