



## Editorial

## Tratamiento del síndrome de apnea obstructiva del sueño en niños: más opciones, más confusión

### Treatment of Obstructive Sleep Apnea Syndrome in Children: More Options, More Confusion

 María Luz Alonso-Álvarez<sup>a</sup>, Pablo E. Brockmann<sup>b</sup> y David Gozal<sup>c,\*</sup>
<sup>a</sup> Sleep Unit, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Instituto Carlos III, Hospital Universitario de Burgos (HUBU), Burgos, España

<sup>b</sup> Sleep Medicine Center, Department of Pediatric Cardiology and Pulmonology, Division of Pediatrics, School of Medicine, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

<sup>c</sup> Section of Pediatric Sleep Medicine, Department of Pediatrics, Pritzker School of Medicine, Biological Sciences Division, The University of Chicago, Chicago, Illinois, Estados Unidos de América

La hipertrofia adenoamigdalares es la causa más frecuente de síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) en la infancia, siendo hasta el momento actual la adenoamigdalectomía (ATT) el tratamiento de elección<sup>1–3</sup>. Mantener esta afirmación requiere revisar la evidencia disponible con respecto a la eficacia de la ATT y cómo se define la misma.

En uno de los primeros metaanálisis publicados la eficacia de la ATT se cifraba en el 82,9%; sin embargo, en posteriores revisiones sistemáticas esta cifra oscila entre el 59,8 y el 66,3%, siendo aún menor en niños obesos (12% para el índice de apnea/hipopnea [IAH] < 1/h y 49% para IAH < 5/h). El estudio prospectivo NANOS, realizado en niños obesos de la población general, mostró que un 43,5% continuaban teniendo SAOS residual<sup>4</sup>. El único estudio aleatorizado controlado existente hasta el momento actual, el estudio CHAT–The Childhood Adenotonsillectomy Trial<sup>5</sup>, diseñado para evaluar la eficacia de la ATT frente a lista de espera, confirma que el tratamiento quirúrgico mejora los parámetros respiratorios del sueño (79 vs.46%), y la obesidad, de nuevo, se identifica como un factor de peor respuesta al tratamiento. Sin embargo, resultados más favorables se obtienen en relación con la calidad de vida después de ATT, pero al mismo tiempo, una proporción de niños en lista de espera muestra una normalización de las alteraciones respiratorias durante el sueño<sup>6</sup>. Además de la obesidad, el antecedente de asma, la severidad del SAOS y una edad  $\geq 7$  años fueron identificados como factores predictores de una peor respuesta al tratamiento en un estudio que incluyó a 578 niños, en el cual la resolución completa del SAOS (IAH < 1/h) solo se produjo en un 27,2%<sup>7</sup>. Por tanto, la medida de eficacia de la ATT merece una reflexión más crítica, pues existe una gran heterogeneidad en las tasas de éxito publicadas y se han utilizado diferentes puntos de corte de IAH; en consecuencia,

parece claro que el IAH «solo» puede no ser una buena medida de eficacia y que habría que incorporar otros procedimientos polisomnográficos o clínicos que provean de una mejor evaluación de la eficacia terapéutica en el SAOS.

La morbilidad asociada al SAOS plantea la posibilidad de analizar el tratamiento de estos niños basándonos en una estrategia «órgano diana», es decir, la eficacia en función del control de la morbilidad<sup>8</sup>. La ATT mejora los síntomas, la calidad de vida, el comportamiento, el patrón de crecimiento o los parámetros cardiovasculares<sup>1–3</sup>, pero aún los resultados existentes son discordantes en cuanto el efecto a nivel de la esfera neurocognitiva<sup>5</sup>; incluso un análisis post-hoc de los datos del estudio CHAT demuestra que hay una mejoría de ciertas funciones cognitivas y conductuales cuando solamente los niños que presentaban alteraciones son analizados antes y después de ATT<sup>9</sup>.

La pregunta fundamental es, por lo tanto, a *quién tratar*, pues no todos los niños con IAH > 1/h desarrollan morbilidad y en este sentido se están desarrollando estrategias basadas en la utilización de biomarcadores de daño orgánico<sup>10,11</sup> que nos permitan dirigir el tratamiento de forma individualizada y que, a su vez, nos sirvan de control de tratamiento. En esta dirección, los niveles séricos de biomarcadores como la proteína C reactiva disminuyen después de ATT en los niños con SAOS, emergiendo como un potencial biomarcador del SAOS residual<sup>12</sup>. Otro aspecto es el ligado a la utilización de marcadores metabólicos, y aunque algunos estudios, como el CHAT, no muestran cambios, otros evidencian mejorías significativas de la resistencia a la insulina y las lipoproteínas de alta densidad después de ATT<sup>13</sup>. Un aspecto importante, y al mismo tiempo silencioso en su manifestación clínica, es la disfunción endotelial, un precursor de aterosclerosis vascular, detectada en una proporción importante de niños con SAOS, sobre todo en aquellos que son obesos<sup>8</sup>. Tal y como hemos mencionado, biomarcadores específicamente centrados en la disfunción endotelial podrían servir como indicadores de su presencia y de respuesta al tratamiento<sup>8</sup>.

\* Autor para correspondencia.

 Correo electrónico: [dgozal@uchicago.edu](mailto:dgozal@uchicago.edu) (D. Gozal).

Otro aspecto importante del tratamiento son las complicaciones. La ATT no está exenta de estas, siendo las respiratorias las más comunes (9,4%), hasta 5 veces más frecuentes que en los niños sin SAOS<sup>14</sup>. Con el objetivo fundamental de disminuir las complicaciones se han explorado otras técnicas quirúrgicas, como la tonsilotomía. La comparación de tonsilectomía vs. tonsilotomía, en un reciente metaanálisis, no muestra diferencias significativas en la resolución del SAOS, sin embargo, el riesgo de recurrencia de este síndrome es significativamente mayor<sup>15</sup>. Borgström et al.<sup>16</sup>, en un estudio aleatorizado-controlado, muestran como un 13% de los niños a los que se realizó tonsilotomía requirieron una segunda cirugía.

Aunque la mayoría de las investigaciones y los conocimientos derivan del tratamiento mediante ATT, es necesario considerar la existencia de otras opciones de tratamiento.

La obesidad es un claro factor de riesgo y de peor respuesta a la ATT en niños con SAOS, estando el tratamiento dietético indicado en todos los niños con obesidad y sobre todo en aquellos con SAOS leve sin hipertrofia adenoamigdalares, observándose mejorías en los parámetros respiratorios tras pérdida ponderal en un 50%<sup>4</sup>. Estudios tanto de cohorte como aleatorizados enfocados en el tratamiento médico con corticoides tópicos nasales y antiinflamatorios tipo antileucotrienos han demostrado su eficacia en los niños con SAOS leve<sup>17,18</sup>, y en cuanto al SAOS residual, Kheirandish et al.<sup>18</sup> muestran una disminución del IAH de  $3,9 \pm 1,2$  a  $0,3 \pm 0,3$  en 22 niños con SAOS leve residual post-ATT, que recibieron tratamiento durante 12 semanas; sin embargo, no se observaron cambios en el grupo de niños control que no recibieron tratamiento.

Las alteraciones craneofaciales son otro factor predisponente de SAOS y, por tanto, la terapia ortodóntica podría tener un papel importante. Los dispositivos de expansión maxilar aumentan el diámetro trasverso del paladar duro, mejorando el IAH<sup>19</sup>. En un estudio aleatorizado secuencial (ATT + dispositivos de expansión maxilar vs. dispositivos de expansión maxilar + ATT) no hubo diferencias entre ambos grupos, apuntando a la necesidad de tratamiento combinado. En cuanto al empleo de los dispositivos intraorales, no hay suficiente evidencia en el momento actual, y estos estudios serían de gran importancia, sobre todo en disminuir la frecuencia de SAOS residual y también por el efecto a largo plazo en la prevención de SAOS en la vida adulta.

En los últimos años ha habido un creciente interés en la terapia miofuncional, sobre todo en relación con la prevención de la recurrencia y/o el tratamiento de la persistencia y con aspectos ligados a la rehabilitación, como el lenguaje y la respiración nasal; sin embargo, no está incorporada en la práctica clínica habitual y aunque se han comunicado mejorías, los datos existentes hacen referencia a un escaso número de niños, sin ningún estudio aleatorizado.

El tratamiento con presión positiva sobre la vía aérea no es curativo y su implementación presenta importantes dificultades en los niños, fundamentalmente relacionadas con la adherencia, la tolerancia y los efectos secundarios. Las escasas series publicadas circunscriben su utilización básicamente a niños con alteraciones craneofaciales, SAOS residual severo sobre todo en niños obesos, enfermedades neuromusculares y presencia de contraindicaciones quirúrgicas<sup>1-3</sup>. El tratamiento con cánulas nasales de alto flujo puede ser una alternativa a la presión positiva sobre la vía aérea, sin embargo, los estudios publicados hasta el momento son series de casos, requiriéndose más investigación<sup>20</sup>.

Podemos concluir que el abordaje del tratamiento del SAOS en el niño necesita ahora más que nunca, y con base en el nivel de conocimiento existente, un escenario de terapia en niveles y combinada, alejado del concepto general «ronca-tiene apneas-ATT», caminando hacia un tratamiento individualizado. Desarrollar esta estrategia terapéutica en niveles se acompañará en los próximos años de investigación en la definición de fenotipos clínicos que no

estén exclusivamente basados en medidas polisomnográficas, sino que incluyan también elementos de morbilidad y se basen en la incorporación de biomarcadores para la selección adecuada de los pacientes a tratar. Consecuentemente, además de estudios terapéuticos que incorporen metodologías punteras cuyo objetivo sea minimizar el riesgo y maximizar la eficacia, deberemos desarrollar medidas de eficacia que no estén solo basadas en el IAH. «Este es nuestro reto».

## Financiación

DG recibe soporte financiero de la cátedra pediátrica a nombre de Herbert T. Abelson y de fondos de investigación del National Institutes of Health, contrato HL130984

## Bibliografía

- Marcus CL, Brooks LJ, Draper KA, Gozal D, Halbower AC, Jones J, et al., American Academy of Pediatrics. Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics*. 2012;130:576–84, <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2012-1671>. PMID: 22926173
- Alonso-Álvarez ML, Canet T, Cubell-Alarco M, Estivil E, Fernández-Julián E, Gozal D, et al., Sociedad Española de Sueño; Área de Sueño de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). [Consensus document on sleep apnea-hypopnea syndrome in children (full version)] Spanish. *Arch Bronconeumol*. 2011; 47 Supl 5:2–18, [http://dx.doi.org/10.1016/S0300-2896\(11\)70026-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0300-2896(11)70026-6). PMID: 22682520.
- Kaditis AG, Alonso Alvarez ML, Boudewyns A, Alexopoulos EI, Ersu R, Joosten K, et al. Obstructive sleep disordered breathing in 2- to 18-year-old children: Diagnosis and management. *Eur Respir J*. 2016;47:69–94, <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00385-2015>. PMID: 26541535.
- Alonso-Álvarez ML, Terán-Santos J, Navazo-Egüía AI, Martínez MG, Jurado-Luque MJ, Corral-Peñañel J, et al., Spanish Sleep Network. Treatment outcomes of obstructive sleep apnoea in obese community-dwelling children: The NANOS study. *Eur Respir J*. 2015;46:717–27, <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00013815>. PMID: 26065566.
- Marcus CL, Moore RH, Rosen CL, Giordani B, Garetz SL, Taylor HG, et al., Childhood Adenotonsillectomy Trial (CHAT). A randomized trial of adenotonsillectomy for childhood sleep apnea. *N Engl J Med*. 2013;368:2366–76, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1215881>. PMID: 23692173.
- Chervin RD, Ellenberg SS, Hou X, Marcus CL, Garetz SL, Katz ES, et al., Childhood Adenotonsillectomy Trial. Prognosis for spontaneous resolution of OSA in children. *Chest*. 2015;148:1204–13.
- Bhattacharjee R, Kheirandish-Gozal L, Spruyt K, Mitchell RB, Promchiarak J, Simakajornboon N, et al. Adenotonsillectomy outcomes in treatment of obstructive sleep apnea in children: A multicenter retrospective study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:676–83, <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200912-1930OC>. PMID: 20448096.
- Khalyfa A, Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Circulating exosomes in obstructive sleep apnea as phenotypic biomarkers and mechanistic messengers of end-organ morbidity. *Respir Physiol Neurobiol*. 2017, <http://dx.doi.org/10.1016/j.resp.2017.06.004>, pii: S1569-9048(17)30119-2. PMID: 28676332.
- Taylor HG, Bowen SR, Beebe DW, Hodges E, Amin R, Arens R, et al. Cognitive effects of adenotonsillectomy for obstructive sleep apnea. *Pediatrics*. 2016;138:e20154458, <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2015-4458>. PMID: 27464674.
- Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Pediatric OSA syndrome morbidity biomarkers: The hunt is finally on! *Chest*. 2017;151:500–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2016.09.026>. PMID: 27720883.
- Khalyfa A, Kheirandish-Gozal L, Khalyfa AA, Philby MF, Alonso-Álvarez ML, Mohammadi M, et al. Circulating plasma extracellular microvesicle microRNA cargo and endothelial dysfunction in children with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194:1116–26, <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201602-0323OC>. PMID: 27163713.
- Bhattacharjee R, Kheirandish-Gozal L, Kaditis AG, Verhulst SL, Gozal D. C-reactive protein as a potential biomarker of residual obstructive sleep apnea following adenotonsillectomy in children. *Sleep*. 2016;39:283–91, <http://dx.doi.org/10.5665/sleep.5428>. PMID: 26414898.
- Alonso-Álvarez ML, Terán-Santos J, Gonzalez Martinez M, Cordero-Guevara JA, Jurado-Luque MJ, Corral-Peñañel J, et al., Spanish Sleep Network. Metabolic biomarkers in community obese children: Effect of obstructive sleep apnea and its treatment. *Sleep Med*. 2017;37:1–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2017.06.002>. PMID: 28899517.
- De Luca Canto G, Pachêco-Pereira C, Aydinov S, Bhattacharjee R, Tan HL, Kheirandish-Gozal L, et al. Adenotonsillectomy complications: A meta-analysis. *Pediatrics*. 2015;136:702–18, <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2015-1283>. PMID: 26391937.
- Wang H, Fu Y, Feng Y, Guan J, Yin S. Tonsillectomy versus tonsilotomy for sleep-disordered breathing in children: A meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10:e0121500, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0121500>. PMID: 25807322.

16. Borgström A, Nerfeldt P, Frieberg D. Adenotonsillotomy versus adenotonsillectomy in pediatric obstructive sleep apnea: An RCT. *Pediatrics*. 2017;139:e20163314, <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2016-3314>. PMID: 28320866.
17. Kheirandish-Gozal L, Bandla HP, Gozal D. Montelukast for children with obstructive sleep apnea: Results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13:1736–41. PMID: 27439031.
18. Kheirandish L, Goldbart AD, Gozal D. Intranasal steroids and oral leukotriene modifier therapy in residual sleep-disordered breathing after tonsillectomy and adenoidectomy in children. *Pediatrics*. 2006;117:e61–6, <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2005-0795>. PMID: 16396849.
19. Camacho M, Chang ET, Song SA, Abdullatif J, Zoghi S, Pirelli P, et al. Rapid maxillary expansion for pediatric obstructive sleep apnea: A systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope*. 2017;127:1712–9, <http://dx.doi.org/10.1002/lary.26352>. PMID: 27796040.
20. Hawkins S, Huston S, Campbell K, Halbower A. High-flow, heated, humidified air via nasal cannula treats CPAP-intolerant children with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2017;13:981–9, <http://dx.doi.org/10.5664/jcsm.6700>. PMID: 28728621.