



## Editorial

## Diagnóstico del síndrome de apnea hipopnea del sueño en niños: pasado, presente y futuro

### Diagnosing Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome in Children: Past, Present, and Future

 Pablo E. Brockmann<sup>a</sup>, María Luz Alonso-Álvarez<sup>b</sup> y David Gozal<sup>c,\*</sup>
<sup>a</sup> Pediatric Sleep Medicine Center, Department of Pediatric Cardiology and Pulmonology, Division of Pediatrics, School of Medicine, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

<sup>b</sup> Sleep Unit, CIBER of Respiratory Diseases, Instituto Carlos III, CIBERES, Hospital Universitario de Burgos (HUBU), Burgos, España

<sup>c</sup> Section of Pediatric Sleep Medicine, Department of Pediatrics, Pritzker School of Medicine, Biological Sciences Division, The University of Chicago, Chicago, Illinois, EE. UU.


El síndrome de apnea hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS) presenta una elevada prevalencia en niños y adolescentes<sup>1</sup> y conlleva importantes complicaciones a corto y largo plazo, dentro de las cuales destacan las consecuencias neurocognitivas<sup>2</sup>, los problemas de aprendizaje<sup>3</sup> y las alteraciones cardiovasculares y metabólicas. Durante la infancia se produce el desarrollo neuronal, con un activo proceso de mielinización, el cual puede verse afectado por la presencia de un SAHOS. Por todo lo anterior, el diagnóstico adecuado del SAHOS es especialmente importante en este grupo de edad.

Sin embargo, diagnosticar un SAHOS en niños y adolescentes ha sido tarea difícil durante décadas. Por un lado, se ha demostrado que la clínica y el examen físico no son adecuados predictores de la presencia de un SAHOS<sup>4</sup>. La presencia de ronquido habitual, como síntoma cardinal del SAHOS, debiera alertar al clínico; sin embargo, únicamente este síntoma no va a poder predecir el paciente que está en riesgo de desarrollar SAHOS. A esta dificultad de obtener un diagnóstico certero mediante la clínica, se le suman las recomendaciones diagnósticas que aceptan actualmente como prueba estándar de elección para el diagnóstico del SAHOS en niños a la polisomnografía (PSG) nocturna. Si bien la PSG ha sido históricamente la técnica de elección para el diagnóstico del SAHOS, su uso presenta una serie de limitaciones, como su baja disponibilidad, no estando presente en todos los centros que atienden niños con SAHOS, además de implicar un aumento de costes, utilización de recursos, necesidad de la presencia de técnicos especializados y una lectura específica especializada. Las listas de espera para la PSG son variables a nivel mundial, pero implican una espera demasiado larga para el diagnóstico del SAHOS en niños.

Ante la presencia de estas dificultades diagnósticas, se ha planteado una serie de estudios en los últimos 20 años que han investigado la validez diagnóstica de diversas pruebas diagnósticas. Dentro de estas destacan: la utilización del tamaño amigdalario<sup>5</sup>,

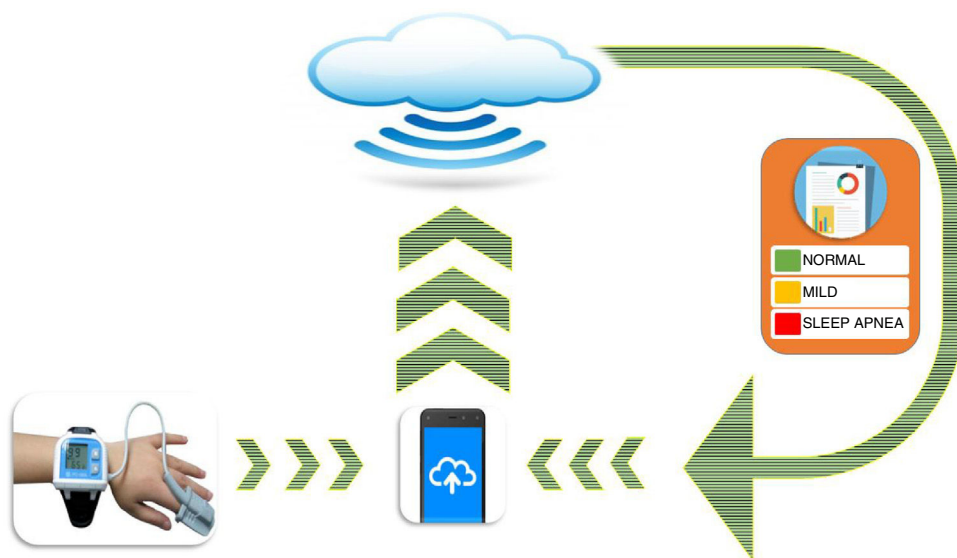
grabaciones de video o audio, cuestionarios<sup>6,7</sup>, radiografía lateral de cuello, pulsioximetría, poligrafía cardiorespiratoria<sup>8</sup> y, en los últimos años, también marcadores plasmáticos y urinarios<sup>9</sup>. La mayoría de estos estudios fueron analizados en una revisión sistemática publicada por nuestro grupo hace algunos años<sup>4</sup>. En esta revisión sistemática, se identificó a 965 estudios potencialmente relevantes que pretendían comparar algún tipo de test con el patrón oro, la PSG, para el diagnóstico del SAHOS en niños. De estos estudios, finalmente fueron seleccionados 33<sup>4</sup>. Solo en 13 de estos estudios se utilizó la definición de SAHOS aceptada hoy por consenso (es decir, un índice de apnea hipopnea > 1,0/h)<sup>4</sup>. Respecto a esta definición, es necesario considerar que se debe aplicar con precaución en grupos de mayor edad (adolescentes) y grupo con fenotipos de SAHOS especiales. Además del uso del índice de apnea hipopnea existen otros factores como la saturación de oxígeno que pudieran ayudar y ser útiles en el diagnóstico.

En esta revisión sistemática llamó la atención el gran número de estudios que inicialmente fueron identificados, reflejando la preocupación del mundo científico respecto al tema. Sin embargo, muy pocos estudios siguieron las normas recomendadas al no comparar la prueba diagnóstica con la prueba de referencia, la PSG, o bien la utilización de otro tipo de definiciones de SAHOS, conduciendo a una baja calidad diagnóstica<sup>4</sup>. Dentro de los estudios que sí obtuvieron una elevada precisión diagnóstica, destacaron la poligrafía cardiorespiratoria<sup>10</sup> y los biomarcadores urinarios<sup>11</sup>. Los cuestionarios y otros exámenes simplificados, tal como grabación vídeo en domicilio, solamente lograron una precisión diagnóstica moderada. La radiografía lateral de cuello y el examen físico general obtuvieron un rendimiento diagnóstico inaceptable y posteriormente no fueron incorporados al metaanálisis<sup>4</sup>.

La poligrafía cardiorespiratoria demostró ser una prueba prometedora para el diagnóstico del SAHOS en niños<sup>4,10</sup>. El estudio incluido en la revisión sistemática, realizado por nuestra coautora, obtuvo una concordancia diagnóstica global del 84,9% y en un subgrupo de niños de 6 a 14 años del 95%<sup>10</sup>. La poligrafía cardiorespiratoria realizada en el laboratorio de sueño quedaba, por

\* Autor para correspondencia.

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



**Figura 1.** Esquema de un sistema escalable de pulsioximetría utilizando algoritmos basados en redes neurales para el diagnóstico de SAHOS en niños.

lo tanto, validada, siendo una técnica más cómoda, menos invasiva y con menor coste que la PSG. Algunos años después, este estudio fue continuado de manera domiciliaria, logrando obtener una sensibilidad de 90,9% y una especificidad del 94,1%<sup>8</sup>. Otros grupos han confirmado más recientemente estos resultados utilizando una gran variedad de metodologías que refuerzan la necesidad de estudios simplificados<sup>12</sup>. Estudios de nuestro grupo han demostrado, a su vez, que la pérdida de señales y artefactos en la poligrafía cardiorrespiratoria son infrecuentes, logrando una interpretabilidad del 93-94% en el primer intento<sup>13</sup>. A pesar de su fiabilidad, es necesario tener en cuenta sus limitaciones, sobre todo en la precisión diagnóstica de los casos más leves, suponiendo un porcentaje más alto de falsos negativos; sin embargo, hay pocas dudas de que en ausencia de PSG una poligrafía cardiorrespiratoria es una solución adecuada<sup>14</sup> y así ha sido aceptada por las guías españolas desde hace ya varios años<sup>15</sup>. Al mismo tiempo, esto implica una llamada de atención: cuando los resultados sean negativos y los síntomas persistan, se deberá repetir el estudio o realizar una PSG, si esta es factible. La Academia Americana de Sueño recientemente ha publicado un consenso que no aprueba el uso de poligrafía cardiorrespiratoria a domicilio en niños pero desafortunadamente no provee soluciones alternativas<sup>16</sup>.

Los biomarcadores urinarios obtuvieron la más alta precisión diagnóstica en la revisión sistemática anteriormente señalada<sup>11</sup>. Usando técnicas de laboratorio específicas, se lograron identificar moléculas presentes en niños con SAHOS (uromodulina, urocortina 3, orosomucoide 1 y calicreína) y no en controles, obteniéndose una precisión diagnóstica casi perfecta al compararse con la PSG (sensibilidad y especificidad cercanas a un 100%)<sup>11</sup>. El uso de este tipo de técnicas para el cribado, no invasivas y de fácil acceso, una vez generalizadas nos parecen prometedoras y probablemente una de las soluciones más costo-efectivas a largo plazo para el dilema diagnóstico del SAHOS. Por otro lado, el mayor atractivo del uso de biomarcadores parece ser su alta capacidad para determinar aquellos niños con SAHOS en riesgo de desarrollar consecuencias neurocognitivas<sup>17</sup>. El valor predictivo de consecuencias asociadas al SAHOS es, sin duda, una enorme ventaja de este tipo de exámenes, teniendo en consideración las limitaciones de la PSG al respecto.

Además del advenimiento de la poligrafía y los biomarcadores, exámenes simples de un canal como la pulsioximetría han vuelto a ser considerados después de haber caído en des crédito durante años. En una reciente revisión crítica de la literatura<sup>18</sup>, se

evaluaron los criterios y las consideraciones en la utilización de pulsioximetría, llegando a la conclusión de que este método tiene su valor en circunstancias donde la PSG u otros métodos no son fácilmente accesibles. Aun así, el problema principal de todas estas técnicas diagnósticas reside en su escalabilidad limitada. Esfuerzos para resolver este problema y, por lo tanto, ampliar la facilidad de uso, particularmente en contextos menos expertos han sido realizados por 2 grupos distintos con resultados muy prometedores. Un reciente estudio multicéntrico en 4.190 niños, usando ingeniería más avanzada basada en inteligencia artificial y «machine learning», ha analizado la pulsioximetría nocturna desde un punto de vista de redes neurales, y ha demostrado una excelente sensibilidad y especificidad diagnóstica de este tipo de análisis de la pulsioximetría<sup>19</sup>. Esta nueva forma de analizar la pulsioximetría, que es fácilmente escalable (fig. 1), plantea su resurgimiento como herramienta diagnóstica y su posible uso generalizado como herramienta de cribado, en especial en lugares menos provistos de estudios de sueño, como la poligrafía o la PSG.

En suma, nos impresiona que se haya conseguido avanzar mucho en el área diagnóstica del SAHOS en niños. Existen exámenes, como la poligrafía, la pulsioximetría y los biomarcadores, con evidencia certera y prometedora de su uso. Estas nuevas técnicas esperan y deberían ser aplicadas para acelerar el proceso diagnóstico, ya que queda claro que los niños con SAHOS no pueden seguir en listas de espera y obtener un diagnóstico tardío. El futuro ya llegó y es tiempo de dar un paso hacia adelante.

### 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

1. Lumeng JC, Chervin RD. Epidemiology of pediatric obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5:242–52.
2. Hunter SJ, Gozal D, Smith DL, Philby MF, Kaylegian J, Kheirandish-Gozal L. Effect of sleep-disordered breathing severity on cognitive performance measures in a large community cohort of young school-aged children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194:739–47.
3. Brockmann PE, Urschitz MS, Schlaud M, Poets CF. Primary snoring in school children: Prevalence and neurocognitive impairments. *Sleep Breathing.* 2012;16:23–9.

4. Brockmann PE, Schaefer C, Poets A, Poets CF, Urschitz MS. Diagnosis of obstructive sleep apnea in children: A systematic review. *Sleep Medicine Reviews*. 2013;17:331–40.
5. Li AM, Wong E, Kew J, Hui S, Fok TF. Use of tonsil size in the evaluation of obstructive sleep apnoea. *Arch Dis Child*. 2002;87:156–9.
6. Spruyt K, Gozal D. Screening of Pediatric sleep disordered breathing: A proposed unbiased discriminative set of questions using clinical severity scales. *Chest*. 2012;142:1508–15.
7. Villa MP, Paolino MC, Castaldo R, Vanacore N, Rizzoli A, Miano S, et al. Sleep clinical record: an aid to rapid and accurate diagnosis of paediatric sleep disordered breathing. *ERJ*. 2013;41:1355–61.
8. Alonso-Alvarez ML, Teran-Santos J, Ordax Carbajo E, Cordero-Guevara JA, Navazo-Eguia AI, Kheirandish-Gozal L, et al. Reliability of home respiratory polygraphy for the diagnosis of sleep apnea in children. *Chest*. 2015;147:1020–8.
9. Gozal D. Serum, urine, and breath-related biomarkers in the diagnosis of obstructive sleep apnea in children: Is it for real? *Curr Opin Pulm Med*. 2012;18:561–7.
10. Alonso Alvarez ML, Teran Santos J, Cordero Guevara JA, Navazo Eguia AI, Ordax Carbajo E, Masa Jimenez JF, et al. [Reliability of respiratory polygraphy for the diagnosis of sleep apnea-hypopnea syndrome in children]. *Arch Bronconeumol*. 2008;44:318–23.
11. Gozal D, Jortani S, Snow AB, Kheirandish-Gozal L, Bhattacharjee R, Kim J, et al. Two-dimensional differential in-gel electrophoresis proteomic approaches reveal urine candidate biomarkers in pediatric obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180:1253–61.
12. Tan HL, Gozal D, Ramirez HM, Bandla HP, Kheirandish-Gozal L. Overnight polysomnography versus respiratory polygraphy in the diagnosis of pediatric obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2014;37:255–60.
13. Brockmann PE, Perez JL, Moya A. Feasibility of unattended home polysomnography in children with sleep-disordered breathing. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2013;77:1960–4.
14. Villa MP, Pietropaoli N, Supino MC, Vitelli O, Rabasco J, Evangelisti M, et al. Diagnosis of pediatric obstructive sleep apnea syndrome in settings with limited resources. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015;141:990–6.
15. Luz Alonso-Alvarez M, Canet T, Cubell-Alarco M, Estivill E, Fernandez-Julian E, Gozal D, et al. [Consensus document on sleep apnea-hypopnea syndrome in children] [full versión]. Sociedad Española de Sueño. El Área de Sueño de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). *Arch Bronconeumol*. 2011;47 Suppl. 5:2–18.
16. Kirk V, Baughn J, d'Andrea L, Friedman N, Galion A, Garetz S, et al. American Academy of Sleep Medicine position paper for the use of a home sleep apnea test for the diagnosis of OSA in children. *J Clin Sleep Med*. 2017;13:1199–203.
17. Kheirandish-Gozal L, McManus CJ, Kellermann GH, Samiei A, Gozal D. Urinary neurotransmitters are selectively altered in children with obstructive sleep apnea and predict cognitive morbidity. *Chest*. 2013;143:1576–83.
18. Kaditis A, Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Pediatric OSAS: Oximetry can provide answers when polysomnography is not available. *Sleep Med Rev*. 2016;27:96–105.
19. Hornero R, Kheirandish-Gozal L, Gutierrez-Tobal GC, Philby MF, Alonso-Alvarez ML, Alvarez D, et al. Nocturnal oximetry-based evaluation of habitually snoring children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196:1591–8. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201705-0930OC>