

# Velocidad del flujo sanguíneo cerebral y cognición en niños antes y después de una adenoamigdalectomía

Alexandra M. Hogan, PhD<sup>a,b</sup>, Catherine M. Hill, FRCPOCH<sup>c</sup>, Dawn Harrison, BA<sup>a,c</sup>, y Fenella J. Kirkham, FRCPOCH<sup>b,c</sup>

**OBJETIVO:** La velocidad del flujo sanguíneo de la arteria cerebral media (VACM) aumenta en niños con un trastorno respiratorio asociado al sueño (TRS) leve, junto con déficit neuropsicológicos. Formulamos la hipótesis de que la mejora de este trastorno mediante una adenoamigdalectomía reduciría la VACM paralelamente a una mejora de la cognición y la conducta.

**PACIENTES Y MÉTODOS:** Para 19 niños (edad media 6 años) con TRS leve una media de 12 meses después de la adenoamigdalectomía, y 14 niños de control sanos, de etnia y edad similar, los padres repitieron el Cuestionario Pediátrico del Sueño. Los niños con TRS se sometieron a una determinación repetida de toda la noche de la saturación media de la oxihemoglobina (SpO<sub>2</sub>). Se administraron de nuevo los exámenes neuroconductuales que preoperatoriamente depararon diferencias de grupo significativas (WPPSI-III: codificación y búsqueda de símbolos; índice de velocidad de procesamiento; atención visual; función ejecutiva). La VACM se repitió de forma enmascarada al estudio del sueño y la neuropsicología. Para determinar si los niños con TRS mostraban un cambio postoperatorio de la VACM, velocidad de procesamiento, atención visual y función ejecutiva, se usaron modelos de análisis de la varianza de diseño mixto con medidas repetidas.

**RESULTADOS:** La puntuación mediana del cuestionario pediátrico del sueño mejoró significativamente en el postoperatorio y se observó un aumento significativo del valor medio de SpO<sub>2</sub> de toda la noche. La VACM disminuyó postoperatoriamente en el grupo TRS, mientras que el grupo de control mostró un ligero aumento ( $p < 0,001$ ). La diferencia preoperatoria de grupo ( $p < 0,001$ ) disminuyó en la evaluación

postoperatoria ( $p = 0,097$ ), sugiriendo la normalización de la VACM en niños con TRS. En un subgrupo de niños el aumento postoperatorio del valor medio de SpO<sub>2</sub> de toda la noche se asoció con una disminución de la VACM ( $r = -0,916$ ). La diferencia preoperatoria de grupo para la velocidad del procesamiento ( $p = 0,017$ ) estuvo ausente postoperatoriamente ( $p = 0,624$ ). La tendencia observada hacia una diferencia preoperatoria de grupo de la atención visual ( $p = 0,073$ ) disminuyó postoperatoriamente ( $p = 0,362$ ). La función ejecutiva siguió siendo significativamente peor en niños TRS comparado con los de control, aunque las puntuaciones medias postoperatorias fueron más bajas que preoperatoriamente.

**CONCLUSIONES:** En niños pequeños, por lo demás sanos, con un TRS en apariencia leve se evidenció un cambio hemodinámico cerebral y neuroconductual potencialmente reversible. La investigación adicional debe determinar la razón de que aumente la VACM y si desempeña un papel causal en la disfunción neuropsicológica.

El trastorno respiratorio asociado al sueño (TRS) en la infancia describe un espectro de obstrucción de las vías respiratorias superiores que varía desde los ronquidos primarios, que se describen en el 10% de los niños en edad preescolar<sup>1</sup>, hasta la apnea obstructiva del sueño, con tasas de prevalencia comunitaria documentadas de 0,9-4,3%<sup>2,3</sup>. La apnea obstructiva del sueño (AOS) se caracteriza por un colapso parcial (hipopnea) o completo (apnea) repetitivo de las vías respiratorias faríngeas, a pesar de un esfuerzo respiratorio continuado. La apnea e hipopnea nocturnas pueden traducirse en hipercapnia hipóxica episódica, al igual que despertares del sueño repetitivos que fragmentan la arquitectura del sueño. El principal factor causal en la infancia es una hipertrofia adenoamigdalar desproporcionada en comparación con el calibre de las vías respiratorias<sup>4</sup>, aunque la masa corporal, el control neuromuscular y la anatomía craneofacial también pueden contribuir.

Está bien establecido que en adultos la AOS es un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular y vascular cerebral y muerte<sup>5</sup>. Se dispone de pruebas de que el TRS pediátrico también se asocia a morbilidad cardiovascular<sup>6</sup>. Recientemente, se han descrito disregulación de la presión arterial sistémica<sup>7</sup>, el aumento de la activa-

<sup>a</sup>Developmental Brain-Behaviour Unit y <sup>c</sup>Division of Clinical Neurosciences, University of Southampton, Southampton, Inglaterra; <sup>b</sup>Neurosciences Unit, University College London Institute of Child Health, Londres, Inglaterra.

Las Dras Hogan y Hill contribuyeron por igual al estudio y comparten la autoría principal del artículo.

Correspondencia: Fenella J. Kirkham, FRCPCH, Neurosciences Unit, UCL Institute of Child Health, Wolfson Centre, Mckenzie Square, Londres WC1N 2AP, Inglaterra.

Correo electrónico: f.kirkham@ich.ucl.ac.uk

TABLA 1. Distribución de sexo, puntuación z media del IMC preoperatorio y edad en la evaluación pre y postoperatoria en el grupo de control y el grupo con trastorno respiratorio asociado al sueño

	Controles (n = 14)	TRS (n = 19)	Diferencia de grupo
Sexo (mujer:varón), n:n <sup>a</sup>	9:10	8:6	p = 0,728
Puntuación z IMC preoperatorio, media ± DE <sup>b</sup>	0,28 ± 1,1	-0,16 ± 1,6	p = 0,348
Edad evaluación preoperatoria, media ± DE, meses <sup>b</sup>	58 ± 14	61 ± 14	p = 0,539
Edad evaluación postoperatoria, media ± DE, meses <sup>b</sup>	71 ± 14	72 ± 14	p = 0,889
Intervalo tiempo entre evaluaciones, media ± DE, meses <sup>b</sup>	13,3 ± 1,3	10,9 ± 1,8	t <sub>31</sub> = -4,20, p < 0,001

DE: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal; TRS: trastorno respiratorio asociado al sueño.

<sup>a</sup>Se documenta el resultado de la prueba exacta de Fisher.<sup>b</sup>Prueba de la t para muestras independientes.

ción del sistema nervioso simpático<sup>8</sup> y la disminución de la distensibilidad arterial<sup>9</sup>. También son frecuentes los déficits conductuales y neurocognitivos<sup>10</sup>. Sin embargo, apenas ha suscitado un interés la salud vascular cerebral de estos niños, aunque estos datos podrían proporcionar información exclusiva en la determinación de la importancia relativa del TRS<sup>11</sup>. Se ha documentado una asociación entre la desaturación de la oxihemoglobina nocturna y el riesgo de acontecimientos del sistema nervioso central en la drepanocitosis, la causa más frecuente de ictus en la infancia<sup>12</sup>, pero no está claro si, en niños asintomáticos, está presente una relación similar. Recientemente describimos un aumento significativo de la velocidad del flujo sanguíneo en la arteria cerebral media (VACM) en niños pequeños con TRS de carácter leve<sup>13</sup>. Estos niños eran roncadores habituales considerándose que la hipertrofia adenoamigdal ar requería cirugía partiendo de la clínica y de un índice de apneas/hipopneas que en todos era < 5/h de sueño. Junto con el aumento de la VACM, presentaban disminuciones de la velocidad de procesamiento, atención visual e informes de los progenitores de déficit de la función ejecutiva. Coincidiendo con la investigación previa<sup>14,15</sup>, concluimos que el TRS leve produce efectos lesivos sobre la función cognitiva y conductual en niños, y que estos cambios se presentan junto con una alteración de la función hemodinámica cerebral.

En el presente estudio describimos los datos de seguimiento de la VACM al igual que cognitivos y conductuales obtenidos de nuestra cohorte de niños que roncaban (TRS leve), comparado con los datos longitudinales de niños no roncadores. Predijimos que la mejora postoperatoria del TRS daría lugar a una normalización de la VACM, con una mejora asociada de la cognición y la conducta.

## MÉTODOS

### Consentimiento y aprobación ética

Se obtuvo la aprobación ética del comité de investigación del Southampton and South West Hampshire Research. Para todos los participantes se obtuvo el consentimiento por escrito de los padres al igual que el asentimiento de los niños.

### Participantes

Presentamos los datos longitudinales del Doppler transcranial (DTC) y neuropsicológicos de un grupo de niños cuyos parámetros basales se describieron con detalle en una publicación previa<sup>13</sup>. Asistieron a la evaluación basal preoperatoria un total de 21 niños con TRS (3-7 años de edad) y 17 niños de control, de edad similar, de los que 19 y 14, respectivamente, regresaron una media de 12 (desviación estándar 1,9) meses más tarde para

una evaluación de seguimiento (esta evaluación se denominó "postoperatoria" aunque los niños de control no se sometieron a cirugía). Declinaron la invitación de seguimiento dos niños intervenidos y uno del grupo de control y no se pudo contactar con dos familias. En conjunto, el 86% de los de la muestra original regresaron para la evaluación de seguimiento. En la tabla 1 se ilustran las características demográficas de la cohorte de seguimiento.

Los 19 niños con TRS se reclutaron a partir de las listas de espera de adenoamigdalectomía en los distritos urbano-rural combinados de Southampton y Portsmouth, Reino Unido. La selección se basó en antecedentes positivos de ronquidos junto con una indicación clínica de adenoamigdalectomía. De los 19 niños descritos, la indicación primaria de cirugía fue un trastorno respiratorio asociado al sueño en 7, amigdalitis recurrente en 6 y ambas indicaciones clínicas en los 6 restantes. Aunque la intención original había sido identificar una gravedad diversa de obstrucciones respiratorias, la clasificación en la mayor parte de pacientes fue de carácter leve. La presencia de ronquidos se confirmó en todos los casos mediante el informe de los padres utilizando el cuestionario pediátrico de sueño (CPS), un instrumento de cribado validado para el TRS<sup>16</sup>. Se excluyó a los niños con anomalías craneofaciales, trastornos neuromusculares, discapacidades moderadas o graves del aprendizaje, enfermedades respiratorias/cardíacas crónicas o rinitis alérgica. Preoperatoriamente, en los casos crónicos se condujo una polisomnografía de toda la noche en un laboratorio de sueño establecido a propósito utilizando sistemas informatizados (el programa informático Embla system/Somnologia 3, Medcare Flaga), de acuerdo con los estándares de la American Thoracic Society<sup>17</sup>. Se registró un montaje estándar que incluyó EEG (C3/A2, O1/A2, C4/A1, O2/A1), EOG izquierdo y derecho, EMG submentoniana bipolar; EMG diafragmática; excursiones torácicas y abdominales detectadas mediante pletismografía de inductancia respiratoria (Xact-Trace: Medcare Flaga); flujo aéreo nasal (Protech), pulsioximetría del dedo (Nonin), ECG y registro sincrónico con vídeo. Los estadios del sueño se puntuaron utilizando criterios estándar<sup>18</sup>. Los despertares respiratorios se definieron como cambios en la frecuencia del EEG de un segundo o más después de una apnea o hipopnea<sup>19</sup>. La apnea obstructiva se definió como la presencia de movimiento de la pared torácica/abdominal en ausencia o disminución del flujo aéreo en más del 80% de la respiración previa durante dos o más respiraciones. Las hipopneas se clasificaron igual que en el caso de las apneas pero la reducción del flujo fue del 50-70% de la respiración previa con una desaturación asociada o un despertar respiratorio. La desaturación de oxígeno se clasificó como una disminución de un 3% o más de la SpO<sub>2</sub> a partir de la basal. El índice de apneas/hipopneas (IAH) se definió como el número de apneas obstructivas, hipopneas y apneas mixtas por hora de tiempo de sueño total. Las apneas centrales se puntuaron por separado. Esto confirmó un índice mediano de apneas/hipopneas de 2,1 (límites 0,4 a 4,8) y una SpO<sub>2</sub> media de toda la noche del 96,5 (límites 94,0 a 98,1), compatible con un diagnóstico de TRS leve por debajo del umbral aceptado para una intervención clínica. Después de la evaluación basal, partiendo de un razonamiento clínico, todos los casos se sometieron a adenoidectomía y/o amigdalectomía y, más tarde, se les solicitó que regresaran para una evaluación posquirúrgica. En la tabla 1 se describe la edad media en cada evaluación e intervalo de tiempo entre evaluaciones para cada grupo.

Los padres de todos los niños completaron el CPS y, en el caso de aquellos con TRS, lo completaron una segunda vez después de la cirugía. Esto cuantificó un TRS basal (puntuaciones  $> 0,33$  = significado clínico)<sup>16</sup>, y el grado de mejora de los síntomas en los 18 casos de TRS; se diseñó una hoja de seguimiento. Por el diseño, como controles sólo se reclutaron niños no roncadores y esto se reflejó en su puntuación mediana preoperatoria en el CPS (0,02, límites 0,00-0,28); ningún niño del grupo de control obtuvo una puntuación por encima del umbral de significación clínica. La mejora clínica postoperatoria en niños con TRS se evaluó adicionalmente utilizando oximetría domiciliar durante toda la noche (MasimoSetRadical Artemis Medical, Dartford, Reino Unido). En total, en 16 de 19 estudios se obtuvieron los datos suficientes para el análisis.

### Ecografía Doppler transcraneal

Postoperatoriamente el mismo operador experto, que supervisó la adquisición de los datos en la evaluación preoperatoria y que permanecía enmascarado para los datos del estudio del sueño (AMH), efectuó el Doppler transcraneal (DTC). Se siguió un protocolo idéntico al de la evaluación preoperatoria. En pocas palabras, se obtuvieron los valores máximos medios de la VACM utilizando el sistema DWL Elektronische. La arteria cerebral media (ACM) se siguió desde las profundidades superficiales hasta la bifurcación ACM/ACA ( $\sim 53$  mm) en las ventanas acústicas tanto temporal izquierda como derecha, registrándose el valor más alto a través de ambos lados<sup>20</sup>. Todos los datos DTC se obtuvieron entre las 2 y las 6 de la tarde con el niño relajado en posición reclinada. Dos niños rechazaron someterse al estudio DTC en cualquiera de ambos puntos de tiempo. Dos niños rechazaron someterse al segundo: en un caso porque era posible que el niño no tolerara el gel aplicado para la ecografía y en el otro porque el niño interpretó el procedimiento como el preludio de cirugía adicional. Los padres del tercer niño carecían de tiempo para permanecer con su hijo durante el estudio DTC, que, en general, se efectuó tras la evaluación neuropsicológica. Por último, en dos niños no se obtuvo el estudio DTC preoperatorio debido a problemas técnicos, lo que se tradujo en la ausencia de datos longitudinales en estos casos. En conjunto, se obtuvieron datos DTC longitudinales de 12 niños que se habían sometido a adenoamigdalectomía y en 14 del grupo de control.

### Neuropsicología y conducta referida por los padres

Todos los niños se sometieron a una evaluación neuropsicológica preoperatoria incluida la administración de una prueba de CI apropiada a la edad (escala de inteligencia de Wechsler para niños de preescolar y primaria: WPPSI-III) y subexámenes seleccionados de la Neuropsychological Test Battery (NEPSY: atención visual; copia de un dibujo); los padres completaron el Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF) (P). En la evaluación postoperatoria sólo se volvieron a administrar los exámenes que depararon diferencias preoperatorias significativas de grupo, es decir, los subgrupos de codificación y búsqueda de símbolos de la WPPSI-III, que en conjunto produjeron un índice de velocidad de procesamiento (media 100, desviación estándar 15); subexamen de atención visual del NEPSY (media 10, límites 1-19, desviación estándar 3) y cuestionario BRIEF completado por los padres (se documenta la puntuación Global Executive Composite T: las puntuaciones clínicamente significativas son de más de 65). Los exámenes de velocidad

del procesamiento (subexámenes de codificación y búsqueda de símbolos de la WPPSI-III) sólo se administraron a los niños mayores de 4 años, coincidiendo con el protocolo WPPSI-III.

### Análisis estadístico

El análisis estadístico se efectuó utilizando el programa SPSS para Windows, versión 11.0. Los datos se examinaron primero utilizando la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk, que es apropiada para muestras a pequeña escala. Se documentan los resultados de las pruebas no paramétricas cuando los datos son de distribución no normal. Para determinar si en niños con TRS leve se demostraba un cambio significativo de VACM, velocidad del procesamiento, atención visual y conducta de la función ejecutiva se utilizaron modelos de análisis de la varianza de diseño mixto con medidas repetidas. En cada modelo hubo un factor intraindividuo (p. ej., valor pre y postoperatorio de VACM) y un factor entre individuos (grupo de control comparado con grupo TRS). Se documentan las tendencias que se acercaron a la significación ( $p < 0,09$ ).

## RESULTADOS

### Características demográficas

En el período basal las puntuaciones z del IMC y el sexo no difirieron significativamente entre casos y controles. Todos los niños eran europeos blancos excepto un niño con trastorno respiratorio asociado al sueño cuya etnicidad era asiática (subcontinente indio). La edad fue equivalente a través de los grupos en cada evaluación (tabla 1). Se identificó una diferencia pequeña pero estadísticamente significativa entre grupos en el intervalo entre la evaluación pre y postoperatoria (diferencia media = 2,3 meses, EEM, 0,56). Esto se debió a las dificultades relacionadas con la planificación de la evaluación de seguimiento de los niños de control durante las vacaciones escolares.

### Índices de trastorno respiratorio asociado al sueño (grupo TRS)

Los informes de los padres de una disminución de los ronquidos después de la amigdalectomía estuvieron respaldados por una puntuación mediana significativamente más baja en el CPS postoperatorio comparado con el preoperatorio (tabla 2). La mayoría de los niños obtuvieron puntuaciones preoperatorias significativas (15/19) mientras que esta proporción disminuyó postoperatoriamente (5/16) (prueba de McNemar,  $n = 16$ ,  $p = 0,008$ ).

Las variables polisomnográficas obtenidas preoperatoriamente indicaron que los niños experimentaban un trastorno respiratorio asociado al sueño de carácter leve: índice de apneas-hipopneas mediana 2,1 (límites 0,2-4,8); índice de apneas obstructivas 0 (0-3,7); índice de

TABLA 2. Puntuaciones medianas (límites) obtenidas a partir del cuestionario pediátrico del sueño y los valores de la oximetría en la evaluación pre y postoperatoria

Evaluación	N	Preoperatoria	Postoperatoria	Diferencia
Cuestionario pediátrico sueño	16	0,56 (0,25-0,76)	0,22 (0,10-0,67)	$Z = -3,35$ , $p = 0,001$
SpO <sub>2</sub> media de toda la noche, %	16	96,7 (94,0-98,1)	98,1 (96,7-98,8)	$Z = -3,20$ , $p = 0,001$
Valor más bajo de SpO <sub>2</sub> de toda la noche, %	16	89,0 (83,0-94,0)	91,0 (87,0-95,0)	$p = 0,452$
Minutos SpO <sub>2</sub> $< 90\%$	16	0 (0-1,4)	0 (0-0,28)	$p = 0,108$

SpO<sub>2</sub> = saturación media de la oxihemoglobina.

En esta tabla sólo se incluyeron los niños con un valor en ambos puntos de tiempo. Para todas las variables se usó la prueba de Wilcoxon.

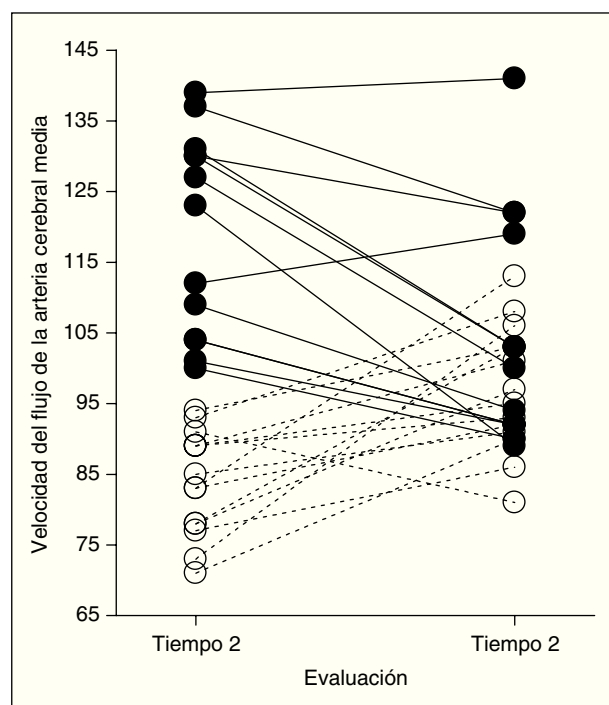


Fig. 1. Magnitud del cambio de los valores medios de la velocidad de flujo en la arteria cerebral media en la evaluación postoperatoria comparado con la preoperatoria en niños con trastorno respiratorio asociado al sueño (líneas continuas) y el grupo de control (líneas discontinuas).

hipopneas 1,4 (0,1-4,1); índice de despertares respiratorios 0,6 (0-6,8). Los valores de la pulsioximetría se obtuvieron en las evaluaciones de ambos puntos de tiempo en la mayoría de los niños ( $n = 16$ ) y mejoraron postoperativamente.

TABLA 3. Puntuaciones neuropsicológicas y de la conducta de la función ejecutiva obtenidas pre y postoperatoriamente

	Controles	TRS
Velocidad del procesamiento (puntuación del índice), media $\pm$ DE		
N <sup>a</sup>	10	14
Preoperatoria	108,4 $\pm$ 9,5	95,3 $\pm$ 13,8
Postoperatoria	104,7 $\pm$ 15,7	101,9 $\pm$ 11,6
Atención visual (puntuación escalada), media $\pm$ DE		
N <sup>b</sup>	14	18
Preoperatoria	12,4 $\pm$ 2,8	10,7 $\pm$ 2,4
Postoperatoria	11,5 $\pm$ 1,9	12,4 $\pm$ 3,1
Global Executive Composite (puntuación T), media $\pm$ DE		
N <sup>c</sup>	14	17
Preoperatoria	44,9 $\pm$ 9,0	61,3 $\pm$ 14,0
Postoperatoria	43,7 $\pm$ 5,9	55,1 $\pm$ 14,2

DE: desviación estándar; TRS: trastorno respiratorio asociado al sueño.

Para el examen de la velocidad de procesamiento y de la atención visual, las puntuaciones más altas representan un mejor rendimiento. Para el examen Global Executive Composite, las puntuaciones T más altas representan una peor conducta de la función ejecutiva.

<sup>a</sup>El examen de velocidad de procesamiento sólo se administró a los niños más mayores ( $> 4$  años).

<sup>b</sup>Un niño con trastorno respiratorio asociado al sueño echó a perder la hoja de respuestas.

<sup>c</sup>En el caso de un niño con trastorno respiratorio asociado al sueño un progenitor completó el cuestionario preoperatorio, y el otro, el postoperatorio y, por lo tanto, no se incluyó en este análisis.

peratoriamente con un aumento significativo de la SpO<sub>2</sub> media de toda la noche (tabla 2). El valor medio más bajo registrado de SpO<sub>2</sub> aumentó numéricamente pero no significativamente y se observó un ligero cambio del tiempo mediano en el que el niño permaneció con una SpO<sub>2</sub> por debajo del 90% (tabla 2).

### Velocidad del flujo en la arteria cerebral media

Como se muestra en la figura 1, la VACM disminuyó significativamente en el grupo TRS ( $n = 12$ ) entre los dos puntos de tiempo de las evaluaciones, mientras que en los individuos de control se observó un aumento ( $n = 14$ ) (media preoperatoria: grupo de control 83,8 [DE 7,4], grupo TRS 118,7 [14,9]; media postoperatoria: grupo de control 97,1 [8,9], grupo TRS 105,8 [16,4]). Esto se tradujo en una interacción significativa entre el tiempo de evaluación y el grupo ( $F_{1,24} = 35,7$ ,  $p < 0,01$ ). Y, lo que es más importante todavía, este valor siguió siendo significativo cuando en el modelo se incluyó como covariante el intervalo de tiempo entre la evaluación pre y postoperatoria (en meses) ( $p < 0,001$ ) y no se observó un efecto principal del intervalo de tiempo ( $p = 0,240$ ). Aunque hubo una diferencia preoperatoria significativa de grupo ( $t_{22,1} = 7,9$ ,  $p < 0,001$ ), esta diferencia se había reducido postoperatoriamente ( $t_{16,5} = 1,6$ ,  $p = 0,097$ ), lo que sugiere que la VACM en niños con TRS leve se había normalizado.

### Cognición y conducta

Tanto para el índice de velocidad de procesamiento como para la atención visual, el grupo TRS obtuvo mayores puntuaciones postoperatorias comparado con las preoperatorias, mientras que en el grupo de control se demostró una ligera disminución con el tiempo (tabla 3). Se identificó una tendencia hacia una interacción significativa entre el tiempo de evaluación y el grupo para la velocidad de procesamiento ( $F_{1,22} = 3,79$ ,  $p = 0,064$ ). Para la atención visual, se observó una interacción significativa entre el tiempo de evaluación y el grupo ( $F_{1,30} = 4,45$ ,  $p = 0,043$ ) pero este valor se atenuó con la inclusión del intervalo de tiempo examen/nuevo examen como covariante ( $p = 0,110$ ). La diferencia en el intervalo medio de tiempo entre el grupo de control y el grupo TRS fue pequeña, de alrededor de 2 meses. No obstante, este resultado ANOVA de la atención visual ha de interpretarse con precaución.

Y, lo que es más importante todavía, la diferencia preoperatoria significativa entre grupos para el índice de velocidad de procesamiento ( $t_{22} = -2,5$ ,  $p = 0,017$ ) estuvo ausente postoperatoriamente ( $p = 0,624$ ). De forma parecida, la tendencia hacia una diferencia preoperatoria significativa de grupo para las puntuaciones de atención visual ( $t_{30} = -1,85$ ,  $p = 0,073$ ) se redujo postoperatoriamente ( $p = 0,362$ ). En conjunto, estos resultados sugieren que, comparado con los datos basales, el rendimiento postoperatorio de los niños con TRS fue más consecuente con el de los individuos de control.

La conducta determinada mediante la puntuación Global Executive Composite del BRIEF (P) siguió siendo significativamente peor (puntuaciones más altas: tabla 3) en niños TRS (efecto principal de grupo:  $F_{1,29} = 13,01$ ,  $p = 0,001$ ), aunque numéricamente sus puntuaciones

ciones postoperatorias medias fueron más bajas que las preoperatorias (tabla 3), indicativo de un cierto grado de mejora de la conducta.

### Correlación de la SpO<sub>2</sub> con la reducción de VACM

Investigamos el grado hasta el cual el aumento de la saturación media de oxihemoglobina de toda la noche (la diferencia entre la SpO<sub>2</sub> obtenida en las evaluaciones pre y postoperatorias) se asoció con el grado de reducción de la VACM durante el mismo período de tiempo. Aunque sólo en nueve niños se dispuso de valores de VACM y oximetría en ambos puntos de tiempo, dentro de este subgrupo, los niños con el mayor aumento de la SpO<sub>2</sub> media de toda la noche después de la cirugía también mostraron la mayor reducción de VACM (fig. 2:  $n = 9$ ,  $R = -0,916$ , dos colas,  $p = 0,001$ ).

### Correlación del IAH con la reducción de VACM

No se dispuso del IAH postoperatorio pero la correlación de las puntuaciones IAH preoperatorias con el grado del cambio de la VACM sugirió una mayor reducción de ésta en niños con los valores iniciales más altos del IAH, aunque no alcanzó significación estadística ( $n = 12$ ,  $R = -0,457$ , dos colas,  $p = 0,135$ ). Sería interesante investigarlo adicionalmente con tamaños mayores de la muestra.

## DISCUSIÓN

Recientemente proporcionamos nuevas pruebas de que un trastorno respiratorio, de carácter leve, relacionado con el sueño se asocia con un cambio hemodinámico cerebral en niños pequeños, por lo demás sanos<sup>13</sup>. El presente estudio extiende estos hallazgos demostrando que la mejora del TRS después de una adenoamigdalectomía se asocia con una normalización de la hemodinámica cerebral junto con un ligero grado de mejora de la velocidad de procesamiento y la atención visual. Además, el grado de cambio de la VACM se correlaciona significativamente con la mejora postoperatoria de la SpO<sub>2</sub> media de toda la noche.

En un estudio transversal, la VACM fue mayor en los niños de mayor edad con un desarrollo normal<sup>20</sup>: 12 cm/s mayor en el grupo de niños de 6-9,9 años de edad comparado con uno de 1-2,9 años de edad, observándose los mayores aumentos antes de los 6 años de edad. Durante la infancia, es probable que la VACM más alta se presente a los 6-8 años de edad<sup>21</sup>. Coincidiendo con esta evidencia normativa, durante el curso del seguimiento, encontramos un aumento medio de alrededor de 13 cm/s en los niños de control sanos, todos los cuales tenían menos de 7 años de edad. En comparación, aquellos con TRS mostraron una disminución postoperatoria de VACM. Sin embargo, es importante destacar que esto los clasificó en los límites de niños de control sanos, de edad similar.

Es posible que inicialmente la VACM aumentara como respuesta a la hipoxia nocturna intermitente asociada con obstrucción de las vías respiratorias superiores durante el sueño, o a una activación simpática, anemia o hipercapnia asociada<sup>12</sup>. La disminución de la VACM con una mejora de la obstrucción de las vías

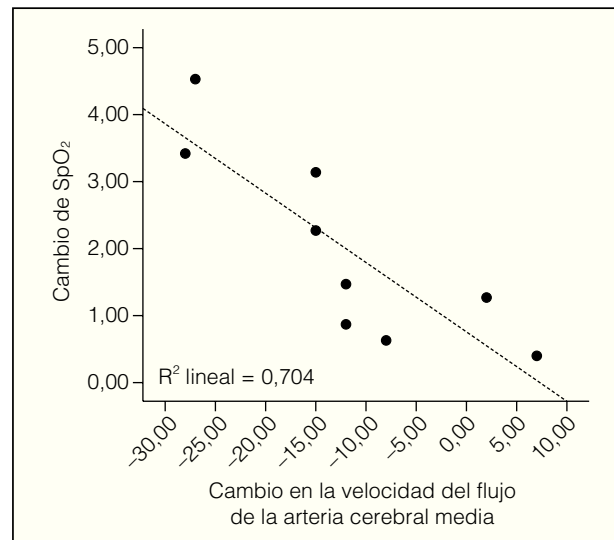


Fig. 2. Correlación entre la magnitud del aumento de SpO<sub>2</sub> y la disminución de la velocidad del flujo en la arteria cerebral media entre la evaluación pre y postoperatoria en un subgrupo de niños con trastorno respiratorio asociado al sueño. SpO<sub>2</sub> = saturación media de la oxihemoglobina.

respiratorias superiores sugiere la validez de esta hipótesis, pero no confirma el mecanismo subyacente. En un subgrupo de niños encontramos que el grado de disminución de la VACM se asoció significativamente con un aumento de los valores medios de la SpO<sub>2</sub> de toda la noche. Si se confirma, esto puede sugerir que el aumento de VACM refleja una cascada de cambios fisiológicos de adaptación que favorecen un aumento del flujo sanguíneo cerebral y confieren al cerebro inmaduro cierto grado de protección frente a los efectos potencialmente lesivos del trastorno respiratorio asociado al sueño, incluida la hipoxia intermitente o sostenida.

En adultos la obstrucción de las vías respiratorias superiores durante el sueño se asocia con respuestas cardiovasculares y vasculares cerebrales características. Típicamente, una apnea induce un aumento del flujo sanguíneo cerebral y de la presión arterial media, seguido de una disminución brusca al terminar la apnea hasta niveles inferiores a los valores basales<sup>22</sup>. El aumento inicial del flujo sanguíneo cerebral está determinado por una combinación de las respuestas de los quimiorreceptores al aumento de la pCO<sub>2</sub> y al aumento de la presión arterial. Esta última es estimulada por la activación simpática, en sí misma, una consecuencia de la hipoxia<sup>23,24</sup>. Se ha postulado que la disminución significativa súbita del flujo sanguíneo cerebral al terminar la apnea, dando lugar a una posible hipoperfusión cerebral, es consecuencia del estímulo cerebral y no es paralela a la disminución más lenta de la Pco<sub>2</sub><sup>25</sup>. Hasta lo que saben los autores del presente estudio, no se han publicado estudios sobre VACM durante los episodios apnéicos en niños, pero es posible que puedan producirse respuestas similares. En adultos hay pruebas de una asociación entre el trastorno respiratorio asociado al sueño, la desaturación de la oxihemoglobina y el grosor de la íntima-media de la arteria carótida, diagnosti-

cado de forma no cruenta mediante ecografía<sup>26</sup>. Probablemente el mecanismo incluye una disfunción endotelial en relación con la hipoxia y la inflamación<sup>27</sup>, y una disminución de los niveles circulantes de óxido nítrico, un potente vasodilatador<sup>28</sup>. La VACM es ligera pero no significativamente más baja en adultos con TRS que en individuos de control<sup>25</sup>, quizá como reflejo de un flujo sanguíneo cerebral ligeramente más bajo distal a la estenosis de la carótida. Los datos pediátricos presentados en este estudio a partir de una población con TRS, sana desde un punto de vista neurológico, muestran una VACM más alta que en el grupo de control (secundaria a hiperperfusión o una estenosis de los vasos intracraneales) y una disminución con la mejora del TRS. Es interesante destacar que la mayor parte de niños con icus presentan patología de la cerebral media más que de la carótida<sup>29</sup>, lo que sugiere diferencias en los vasos vulnerables a las influencias medioambientales, como la hipoxia y la infección. Los mecanismos de control responsables de la regulación vascular cerebral actúan de una forma dependiente de la edad; por ejemplo, el óxido nítrico contribuye de forma creciente a la regulación de la hemodinamia cerebral en función de la edad, y pueden estar presentes variaciones en la distribución vascular<sup>30</sup>. El papel del sistema nervioso simpático sólo se ha estudiado en un grupo limitado de niños. Datos recientes confirman que los niños con apnea obstructiva del sueño presentan un tono diurno elevado del sistema nervioso simpático<sup>8</sup>. Se postula que los hallazgos similares en adultos con el proceso<sup>31</sup> son consecuencia del estrés fisiológico de la exposición a la apnea hipóxica repetitiva<sup>32</sup>. Además, los estudios en adultos han demostrado un aumento de la velocidad del flujo sanguíneo cerebral como respuesta a la estimulación del sistema nervioso simpático<sup>33,34</sup>. Estudios similares en niños serían instructivos.

Se dispone de pruebas de una variación diurna de la respuesta vascular cerebral a la hipercapnia en adultos con AOS<sup>35,36</sup>, y de una rápida inversión de la disminución de la reserva vasodilatadora diurna mediante tratamiento con presión positiva continua de las vías respiratorias<sup>37</sup> (CPAP). Recientemente se han descrito respuestas atenuadas reversibles similares del flujo sanguíneo cerebral. La respuesta vasodilatadora a la hipoxia no muestra una variación diurna<sup>35</sup> pero también mejora con CPAP<sup>38</sup>. De particular interés fue que el grado de cambio de la velocidad del flujo sanguíneo cerebral de pacientes tratados se asoció con la gravedad de la AOS según lo indicado por el índice de apneas/hipopneas<sup>38</sup>. Condujimos un análisis similar de los datos, correlacionando las puntuaciones IAH preoperatorias con el grado de cambio postoperatorio de VACM y también hallamos una mayor reducción de ésta en niños con los mayores valores iniciales del IAH, aunque no alcanzó significación estadística.

## CONCLUSIONES

En resumen, los datos presentados en este artículo coinciden con la hipótesis de que, durante el día, un aumento de VACM en estado de equilibrio podría relacionarse con hipoxia intermitente nocturna. Lo que es sorprendente de estos datos es el alcance de las diferencias entre los hallazgos VACM dada la hipoxia relativamente leve y el trastorno respiratorio asociado al sueño, de

carácter leve, observado en los casos. Será importante examinar esta relación en niños con un trastorno más grave y abordar las limitaciones de la metodología en nuestro estudio preliminar. En particular, los estudios futuros deben usar instrumentos de cribado objetivos para excluir con fiabilidad un TRS en el grupo de control, ya que incluso los mejores cuestionarios de cribado producen falsos negativos; por ejemplo, el CPS tiene una sensibilidad de 0,81-0,85 en la detección de TRS comparado con un diagnóstico polisomnográfico<sup>16</sup>. La selección de individuos de control apropiados también puede considerar la progresión natural de las variables determinadas durante un intervalo de tiempo similar en niños no intervenidos con hipertrofia adenoamigdal. Esto podría arrojar luz sobre la contribución exclusiva del procedimiento quirúrgico y la mejora del TRS en las variables evaluadas. En los estudios futuros un mayor número de individuos facilitaría el examen de los cambios específicos de sexo en la VACM. Esto es congruente porque los estudios previos han demostrado una mayor VACM en niñas sanas prepuberales comparado con niños<sup>39</sup>. La hipercapnia y la anemia también pueden afectarla. Aunque los aumentos agudos de pCO<sub>2</sub> se asocian con cambios relativamente amplios y rápidos de este parámetro<sup>25</sup>, la circulación cerebral tiene tendencia a adaptarse y la pCO<sub>2</sub> corriente basal sólo representó el 5% de la variación de la VACM basal en nuestro estudio previo (datos no publicados). En el presente estudio, para los cuatro niños en los que la hemoglobina se determinó intraoperatoriamente, apenas encontramos pruebas de que esto explicara el aumento de VACM<sup>13</sup>. En niños, por lo demás sanos, sería difícil justificar una determinación de hemoglobina postoperatoria, pero los estudios en niños con trastornos respiratorios asociados al sueño y anemia crónica serían instructivos.

No es posible deducir una relación causal directa entre el trastorno respiratorio asociado al sueño y la adaptación hemodinámica cerebral en niños; más bien es probable que los cambios fisiológicos sutiles sean consecuencia de la hipoxia y apnea nocturnas intermitentes. Las pruebas de una anomalía conductual persistente en el BRIEF sugieren que la adaptación sería imperfecta. Los datos del presente estudio son preliminares; sin embargo, la reversibilidad del aumento de VACM en niños con TRS leve es un hallazgo fascinante. Aunque inicialmente estos cambios podrían proteger al cerebro inmaduro, a la larga, la alteración del tono autónomo o de la función endotelial, si no se corrige, entrañaría el riesgo de secuelas cardiovasculares a más largo plazo. Los estudios que muestran una mejora de la función cognitiva junto con la mejora del TRS sugieren cierto grado de confirmación de la interpretación de la "respuesta de adaptación" de los resultados de la presente investigación<sup>40,41</sup>. Los padres del presente estudio refirieron una mejora de la función ejecutiva, aunque no fue estadísticamente significativa. Puesto que la puntuación T media obtenida de niños con TRS se encontró dentro de los límites normales en ambas evaluaciones, sería necesaria una duración más prolongada del seguimiento o un mayor tamaño de la muestra para demostrar una mejora significativa de esta conducta. Sin embargo, en un estudio longitudinal reciente se indicó que es más probable una mejora significativa de la conducta

valorada por los padres en los 6 primeros meses después de la cirugía<sup>42</sup>.

A pesar de que se requiere una investigación adicional sobre el mecanismo, es interesante que la disminución postoperatoria de VACM tuviera lugar paralelamente a la mejora de la saturación nocturna de oxihemoglobina. Este hallazgo proporciona el impulso para una investigación adicional de los mecanismos que son la base de los déficit cognitivos y conductuales en niños que roncan.

## AGRADECIMIENTOS

La presente investigación se financió con las becas a la Dra. Hogan (HOPE Innovation Award) y a la Dra. Hill (Research & Development Management Committee, Southampton University Hospital Trust). El Dr. Kirkham recibe financiación de la Stroke Association (PROG4) y el National Heart, Lung, and Blood Institute (#5-RO1-HL079937). Los estudios polisomnográficos se efectuaron en el Wellcome Trust Clinical Research Facility, Southampton University Hospital Trust, y deseamos expresar nuestro agradecimiento por la ayuda del personal de enfermería. Los pacientes se reclutaron a partir de hospitales de Portsmouth y del Southampton University Hospital NHS Trust, que reciben una parte de su financiación del NHS Executive. Damos las gracias al Dr. Simon Dennis y la Dra. Kate Heathcote por su ayuda en el reclutamiento, al igual que al Dr. Nekki Onugha, por la obtención de una parte de los datos preoperatorios del Doppler transcraneal.

## BIBLIOGRAFÍA

- Kaditis AG, Finder J, Alexopoulos EI, et al. Sleep-disordered breathing in 3,680 Greek children. *Pediatr Pulmonol*. 2004;37(6):499-509.
- Castronovo V, Zucconi M, Nosetti L, et al. Prevalence of habitual snoring and sleep-disordered breathing in pre-school-aged children in an Italian community. *J Pediatr*. 2003;142(4):377-82.
- Sogut A, Altin R, Uzun L, 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.
- Marcus CL. Sleep-disordered breathing in children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(1):16-30.
- Yaggi H, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea and stroke. *Lancet Neurol*. 2004;3(6):333-42.
- Ng DK, Chan C, Chow AS, et al. Childhood sleep-disordered breathing and its implications for cardiac and vascular diseases. *J Paediatr Child Health*. 2005;41(12):640-6.
- Amin RS, Carroll JL, Jeffries JL, 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.
- O'Brien LM, Gozal D. Autonomic dysfunction in children with sleep-disordered breathing. *Sleep*. 2005;28(6):747-52.
- Kwok KL, Ng DK, Cheung YF. BP and arterial distensibility in children with primary snoring. *Chest*. 2003;123(5):1561-6.
- Beebe DW. Neurobehavioral morbidity associated with disordered breathing during sleep in children: a comprehensive review. *Sleep*. 2006;29(9):1115-34.
- Quan SF, Gersh BJ, National Center on Sleep Disorders Research, National Heart, Lung, and Blood Institute. Cardiovascular consequences of sleep-disordered breathing: past, present and future: report of a workshop from the National Center on Sleep Disorders Research and the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation*. 2004;109(8):951-7.
- Kirkham FJ, Hewes DK, Prengler M, et al. Nocturnal hypoxaemia and central-nervous-system events in sickle-cell disease. *Lancet*. 2001;357(9269):1656-9.
- Hill CM, Hogan AM, Onugha N, et al. Increased cerebral blood flow velocity in children with mild sleep-disordered breathing: a possible association with abnormal neuropsychological function. *Pediatrics*. 2006;118(4). Disponible en: [www.pediatrics.org/cgi/content/full/118/4/e1100](http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/118/4/e1100)
- Rosen CL, Storfer-Isser A, Taylor HG, et al. Increased behavioural morbidity in school-aged children with sleep-disordered breathing. *Pediatrics*. 2004;114(6):1640-8.
- O'Brien LM, Mervis CB, Holbrook CR, et al. Neurobehavioral implications of habitual snoring in children. *Pediatrics*. 2004;114(1):44-9.
- Chervin RD, Hedger K, Dillon JE, Pituch KJ. Pediatric Sleep Questionnaire (PSQ): validity and reliability of scales for sleepdisordered breathing, snoring, sleepiness, and behavioral problems. *Sleep Med*. 2000;1(1):21-32.
- American Thoracic Society. Standards and indications for cardiopulmonary sleep studies in children. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153(2):866-78.
- Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology: techniques and scoring system for sleep stages of human subjects: UCLA Brain Information Service. Los Angeles, CA: Brain Research Institute; 1968.
- Moggras MA, Ducharme FM, Brouillette RT. Movement/arousals: description, classification, and relationship to sleep apnea in children. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150(6):1690-6.
- Bode H, Wais U. Age dependence of flow velocities in basal cerebral arteries. *Arch Dis Child*. 1988;63(6):606-11.
- Adams RJ, Nichols FT, Stephens S, et al. Transcranial Doppler: the influence of age and hematocrit in normal children. *J Cardiovasc Ultrasonogr*. 1988;7:201-5.
- Franklin KA. Cerebral haemodynamics in obstructive sleep apnoea and Cheyne-Stokes respiration. *Sleep Med Rev*. 2002;6(6):429-41.
- Leuenberger U, Jacob E, Swee L, et al. Surges of muscle sympathetic nerve activity during obstructive apnea are linked to hypoxemia. *J Appl Physiol*. 1995;79(2):581-8.
- Imadojemu VA, Gleeson K, Gray KS, et al. Obstructive apnea during sleep is associated with peripheral vasoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(1):61-6.
- Hajak G, Klingelhofer J, Schulz-Varzegi M, et al. Sleep apnea syndrome and cerebral hemodynamics. *Chest*. 1996;110(3):670-9.
- Silvestrini M, Rizzato B, Placidi F, et al. Carotid artery wall thickness in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Stroke*. 2002;33(7):1782-5.
- Minoguchi K, Yokoe T, Tazaki T, et al. Increased carotid intima-media thickness and serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(5):625-30.
- Ip MS, Lam B, Chan LY, et al. Circulating nitric oxide is suppressed in obstructive sleep apnea and is reversed by nasal continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(6):2166-71.
- Ganesan V, Prengler M, McShane MA, et al. Investigation of risk factors in children with arterial ischemic stroke. *Ann Neurol*. 2003;53(2):167-73.
- Armstead WM. Age and cerebral circulation. *Pathophysiology*. 2005;12(1):5-15.
- Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest*. 1995;96(4):1897-904.
- Leuenberger UA, Brubaker D, Quraishi S, et al. Effects of intermittent hypoxia on sympathetic activity and blood pressure in humans. *Auton Neurosci*. 2005;121(1-2):87-93.
- Roatta S, Micieli G, Bosone D, et al. Effect of generalised sympathetic activation by cold pressor test on cerebral haemodynamics in healthy humans. *J Auton Nerv Syst*. 1998;71(2-3):159-66.
- Zvan B, Zaletel M, Pretnar J, et al. Influence of the cold pressor test on the middle cerebral artery circulation. *J Auton Nerv Syst*. 1998;74(2-3):175-8.
- Placidi F, Diomedes M, Cupini LM, et al. Impairment of daytime cerebrovascular reactivity in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *J Sleep Res*. 1998;7(4):288-92.
- Meadows GE, Kotajima F, Vazir A, et al. Overnight changes in the cerebral vascular response to isocapnic hypoxia



- and hypercapnia in healthy humans: protection against stroke. *Stroke*. 2005;36(11):2367-72.
37. Diomedi M, Placidi F, Cupini LM, et al. Cerebral hemodynamic changes in sleep apnea syndrome and effect of continuous positive airway pressure treatment. *Neurology*. 1998; 51(4):1051-6.
38. Foster GE, Hanly PJ, Ostrowski M, Poulin MJ. Effects of CPAP on cerebral vascular response to hypoxia in obstructive sleep apnea patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(7):720-5.
39. Tontisirin N, Muangman SL, Suz P, et al. Early childhood gender differences in anterior and posterior cerebral blood flow velocity and autoregulation. *Pediatrics*. 2007;119(3). Disponible en: [www.pediatrics.org/cgi/content/full/119/3/e610](http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/119/3/e610)
40. Friedman BC, Hendeles-Amitai A, Kozminsky E, et al. Adenotonsillectomy improves neurocognitive function in children with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*. 2003;26(8):999-1005.
41. Ali NJ, Pitson D, Stradling JR. Sleep disordered breathing: effects of adenotonsillectomy on behaviour and psychological functioning. *Eur J Pediatr*. 1996;155(1):56-62.
42. Mitchell RB, Kelly J. Long-term changes in behavior after adenotonsillectomy for obstructive sleep apnea syndrome in children. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006; 134(3): 374-8.