



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

“ISMAEL COSÍO VILLEGAS”

SECRETARÍA DE SALUD

“CALIDAD DE SUEÑO EN NIÑOS ASMÁTICOS”

T E S I S D E P O S G R A D O

PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA SUBESPECIALIDAD DE

NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A:

DRA. EMMA ROSARIO GARCÍA COLÍN

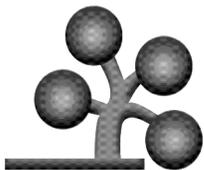
TUTOR:

DR. JUAN CARLOS VÁZQUEZ GARCÍA

CO-TUTOR:

DR. JOSÉ LUIS CARRILLO ALDUENDA

DR. ALEJANDRO ALEJANDRE GARCÍA



MÉXICO, D.F.

OCTUBRE 2014

INER



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. JUAN CARLOS VÁZQUEZ GARCÍA

DIRECTOR DE ENSEÑANZA

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

DR. JOSÉ LUIS CARRILLO ALDUENDA

MÉDICO ADSCRITO A LA CLÍNICA DE TRASTORNOS RESPIRATORIOS DEL DORMIR.

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

DR. ALEJANDRO ALEJANDRE GARCÍA

JEFE DE SERVICIO DE NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

“CALIDAD DE SUEÑO EN NIÑOS ASMÁTICOS”

AUTOR

DRA. EMMA ROSARIO GARCÍA COLÍN

Residente de segundo año de Neumología Pediátrica

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

“Ismael Cosío Villegas”

TUTOR

DR. JUAN CARLOS VÁZQUEZ GARCÍA

DIRECTOR DE ENSEÑANZA

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

“Ismael Cosío Villegas”

CO – TUTOR:

DR. JOSÉ LUIS CARRILLO ALDUENDA

Médico Adscrito a la Clínica de Trastornos Respiratorios del Dormir.

DR. ALEJANDRO ALEJANDRE GARCÍA

Jefe de Servicio Neumología Pediátrica

DEDICATORIAS Y AGRADECIMIENTOS

Gracias a mis padres por su apoyo incondicional, por su esfuerzo, dedicación, amor, paciencia, por muchas cosas que ellos son en mi vida.

A mi hermano que siempre me ha ofrecido su ayuda y ha estado en los mejores y peores momentos.

A cada uno de los médicos adscritos al servicio de Neumología Pediátrica y Clínica de Sueño del INER por los conocimientos brindados y el apoyo ofrecido.

ÍNDICE

Introducción	6
Marco teórico	7
Pregunta de investigación	40
Justificación	40
Objetivos	41
Material y métodos	41
Consideraciones éticas, base de datos y análisis estadístico.	51
Resultados	52
Discusión	64
Conclusiones	68
Abreviaturas	69
Anexos	70
Referencias	71

INTRODUCCIÓN

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías aéreas que involucra muchas células y elementos celulares. Esta inflamación crónica está asociada con hiperreactividad de la vía aérea que lleva a episodios repetidos de sibilancias, disnea, opresión torácica y tos, particularmente en la noche o en la madrugada. Estos episodios están usualmente asociados a obstrucción variable del flujo aéreo dentro de los pulmones, a menudo reversible espontáneamente o con tratamiento¹.

El sueño por sí mismo no parece ser un factor mayor de la variabilidad de la función pulmonar en el asma, pero puede contribuir al problema en ciertas defensas pulmonares, como la respuesta a la hipoxemia y a la dificultad respiratoria que pueden estar disminuidas en sueño de movimientos oculares rápidos (MOR).

La mayor parte de los pacientes asmáticos, en especial al no estar adecuadamente controlados, experimentan incremento nocturno de tos, disnea u opresión que particularmente son más marcadas durante la madrugada.

El asma no controlada puede interrumpir la continuidad del sueño y deteriorar su calidad y eficiencia conllevando a una mala vigilia así como a un mayor deterioro de la calidad de vida.

De los principales trastornos del sueño que se pueden encontrar en niños son el ronquido habitual, el cual afecta 3 – 17% de la población pediátrica y la apnea obstructiva del sueño, la cual se estima afecta 2 -3 % de la población pediátrica²; pueden coexistir con el asma y afectar aún más la calidad de sueño en estos niños.

MARCO TEÓRICO

El asma ha estado presente en la historia del hombre desde tiempos remotos. Los primeros indicios de la enfermedad, se encuentran plasmados en el papiro de Ebers en Egipto, donde se halló la descripción jeroglífica sobre un remedio antiguo, basado en una mezcla de hierbas, las cuales se inhalaban para producir un alivio de los síntomas.

En China, hasta hace algunos años, se utilizaba la efedra como sustancia activa que favorece la broncodilatación mediante su efecto beta-agonista y el alivio de los síntomas.

El término asma proviene del verbo griego *aazein*, que significa jadeo. En la *Ilíada* de Homero, aparece por primera vez este término. El *Corpus hipocraticum*, es el primer texto donde se hace referencia al asma como una enfermedad y no como un síntoma. Ésta afectaba con mayor frecuencia a pescadores, sastres y herreros.

Galeno, en el año 130-200 a.C., describió el asma como una obstrucción bronquial cuyo remedio era tomar sangre de búho con vino tinto.

Hacia 1135 y 1204 d.C., Maimónides, quien fuera médico rabino y filósofo, vivió en Andalucía, Marruecos y Egipto y ahí practicó la medicina en diversas cortes de sultanes. Dentro de sus textos, escribió un tratado sobre esta enfermedad que aquejaba a uno de sus pacientes, quien además era príncipe. En este texto, Maimónides reveló que los síntomas iniciaban por la mañana con el clima frío, en especial en los meses de lluvia, y durante los meses cálidos los síntomas disminuían. Él sugería evitar el uso de medicamentos fuertes, tomar abundantes líquidos, obtener suficientes horas de sueño, moderar la actividad sexual y tomar sopa de pollo.

Jean Baptiste Van Helmont, un fisiólogo, químico y médico originario de Bélgica que vivió del año 1579- 1644 d.C., y aseguraba que el asma provenía de alteraciones bronquiales.

En 1633-1714 d.C., Bernardino Ramazzini, padre de la Medicina del Deporte, observó una relación entre los síntomas del asma, la exposición al polvo de origen orgánico y la actividad física.

En el siglo XIX, hubo una revolución en el concepto del asma como enfermedad, gracias a las brillantes observaciones de Henry Hyde Salter (1823-1871), un médico inglés que escribió el libro: «On Asthma, its Pathology and Treatment», publicado por primera vez en 1860. A lo largo de sus extensas investigaciones realizadas en él mismo, y en sus pacientes logró diferenciar la naturaleza de varios estímulos precipitantes, los que consideró como «extrínsecos»: realizar ejercicio, la exposición al aire frío, la risa, la tos, los estornudos, irritantes químicos o mecánicos, así como las emanaciones animales o vegetales.

Salter, creía que el asma era causada por mecanismos neurales y vasculares, y cita en su libro: «La inflamación o congestión de la superficie mucosa parece ser el estímulo que, a través de los nervios en los bronquios, llevan a la contracción de la capa muscular».

Hasta los inicios del siglo XX, el asma fue considerada como una enfermedad psicosomática, lo que llevó a un retraso importante en la investigación de otros agentes y sus mecanismos fisiopatológicos. Durante los años de 1930 y 1950, el asma fue conocida como una de las siete enfermedades capitales. Los médicos la describían como un síntoma psiquiátrico, en ocasiones asociado a la represión del llanto por la madre. Fue hasta 1960 cuando el asma fue reconocida como una entidad multifactorial, con alta morbilidad y al fin cobró importancia como tema de salud mundial.

Actualmente, el asma es uno de los padecimientos crónicos con mayor prevalencia en el mundo y se estima que la padecen alrededor de 300 millones de personas. La falta de estandarización en su definición y la metodología empleada en los estudios hacen difícil la comparación de los datos estadísticos. Sólo los esfuerzos recientes de talla internacional han sido exitosos para lograr el uso de cuestionarios estandarizados, con la posibilidad de comparar la prevalencia del asma en los distintos países³.

El asma es una enfermedad heterogénea, afecta a un 1–18% de la población en diferentes países; se caracteriza por una inflamación crónica de las vías aéreas que involucra muchas células y elementos celulares. Está asociada con hiperreactividad de la vía aérea y se define por las manifestaciones clínicas de síntomas respiratorios como sibilancias, dificultad respiratoria, opresión torácica y tos, que varían a lo largo del tiempo y en su intensidad, junto con una limitación variable del flujo aéreo espiratorio.

Estos episodios están usualmente asociados a obstrucción variable del flujo aéreo dentro de los pulmones, a menudo reversible espontáneamente o con tratamiento. Estas variaciones son desencadenadas a menudo por factores como el ejercicio, la exposición a alérgenos o irritantes, el cambio meteorológico o infecciones respiratorias virales.

Los síntomas y la limitación del flujo aéreo pueden resolverse espontáneamente o en respuesta a la medicación, y a veces pueden estar ausentes durante periodos continuados de semanas o meses. Pero los pacientes pueden sufrir también brotes episódicos (exacerbaciones) del asma que pueden poner en peligro la vida y comportar una carga importante para el paciente y para la sociedad.

Constituye un problema de salud grave a nivel mundial, que afecta a todos los grupos de edad. Su prevalencia está aumentando en muchos países, en especial en los niños. Aunque algunos países han observado una disminución de

las hospitalizaciones y muertes por asma, esta enfermedad continúa comportando una carga inaceptable para los sistemas de asistencia sanitaria y para la sociedad a través de la pérdida de productividad laboral y, sobre todo en el caso del asma pediátrica, por la alteración que causa en la familia.¹

La frecuencia de asma en el mundo está en ascenso, así como su mortalidad, misma que sin embargo no deja de ser baja. Se estima que del 5 al 10% de la población puede reunir criterios para ser clasificados como asmática. Así mismo, el impacto socioeconómico de esta enfermedad es muy importante por el ausentismo laboral y escolar que produce, así como la derogación económica que representa su tratamiento médico.⁴ En México la prevalencia es variable, por ejemplo en la ciudad de México es de ~5% y en Mérida, Yucatán de ~12% (**Figura 1, 2 y 3**); esta variabilidad en la frecuencia de asma se correlaciona de forma inversa con la altitud de la región y de forma directa con su temperatura mínima. De acuerdo a estadísticas oficiales, en México la incidencia anual de asma a nivel nacional es de 2.78 por 1,000 habitantes.

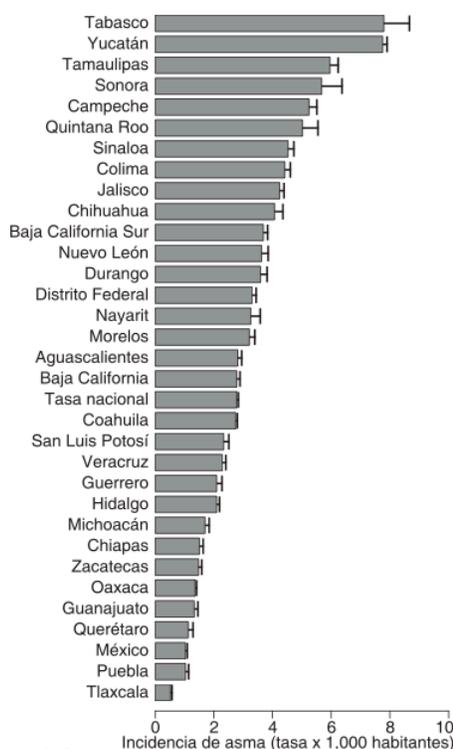


Figura 1. Incidencia de asma en México. Los símbolos representan el promedio y las líneas el error estándar de los últimos 5 años disponibles para análisis (2003-2007). Fuente: Dirección General de Epidemiología.

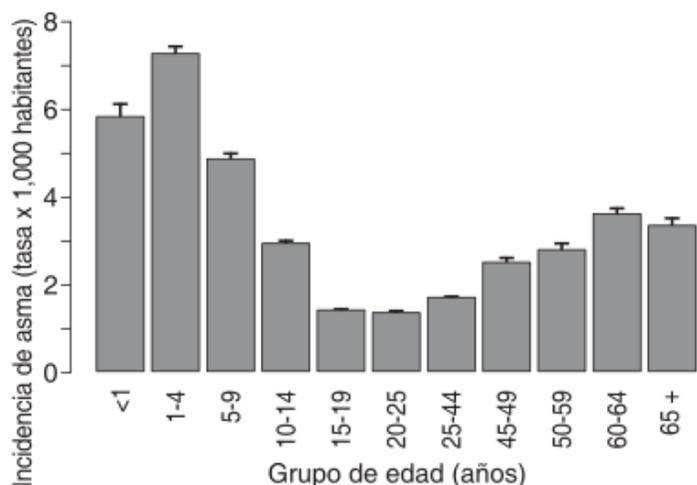


Figura 2. Incidencia de asma por grupo de edad. Las barras representan el promedio y las líneas verticales el error estándar de los últimos 5 años disponibles para análisis (2003 – 2007). Fuente: Dirección General de Epidemiología.

Ciudad	Niños				Adolescentes				Referencia
	Población estudiada	Sibilancias	Sibilancias (12 meses)	Asma	Población estudiada	Sibilancias alguna vez	Sibilancias (12 meses)	Asma	
Acapulco y municipios cercanos, Gro.	3,754			17.1-27.2 [†]	3,510			40.7-42.7 [†]	Rojas-Molina y col. 2001
Ciudad Juárez, Chih.	3,390	22.4	9.7	6.7**	2,784	18.4	5.8	7.4**	Barraza-Villarreal y col. 2001
Ciudad Victoria, Tamps.	2,602	17.7	8.6	4.8					Del-Río-Navarro y col. 2008
Cuernavaca, Mor.		17.7	8.7	9.0**		17.1	7.4	9.3**	Barraza-Villarreal y col. 2007
Cuernavaca, Mor.	3,119	23.9	8.9	5.7*	3,119	19.7	6.6	5.9**	Tatto-Cano y col. 1997
Hermosillo, Son.	1,489	24.1	49.8	9.5					Mendoza-Mendoza y col. 2001
Mérida, Yuc.	2,896	26.6	12.7	12.5					Del-Río-Navarro y col. 2008
México, D.F.	3,211	19.2	6.8	4.5	3,899	17	9.9	8	Del-Río-Navarro y col. 2006
México, D.F.	4,106	19.4	7.3	4.7					Del-Río-Navarro y col. 2008
Morelia, Mich.	2,120	16	10	6.0*	2,165	24	14	8.5*	Rodríguez-Orozco y col. 2007
Torreón, Coah.	2,826	25.7	9.9	5.6					López-Campos y col. 2008

[†] No da definición operacional de asma. Las cifras corresponden a prevalencia rural-urbana. * La pregunta especificaba diagnóstico de asma.

[‡] Incluye asma y «bronquitis asmática».

Figura 3. Estudios sobre la prevalencia en México basados en la metodología del International Study of Asthma and Allergy in Childhood (ISAAC).

El establecimiento del diagnóstico de asma, se basa en la identificación, por un lado, de un patrón característico de síntomas respiratorios, como sibilancias, dificultad respiratoria (disnea), opresión torácica o tos, y por otro, de una limitación variable del flujo aéreo espiratorio¹. Lo cual en ocasiones es difícil realizar en pacientes pediátricos, en especial en aquellos menores de 5 años. El patrón de los síntomas es importante, puesto que los síntomas respiratorios pueden deberse a trastornos agudos o crónicos distintos del asma.

Si es posible, la evidencia que respalda el diagnóstico de asma (**Cuadro 1**) deberá documentarse cuando el paciente consulta por primera vez, ya que las manifestaciones que son características del asma pueden mejorar de manera espontánea o con el tratamiento; como consecuencia de ello, a menudo resulta más difícil confirmar un diagnóstico de asma una vez que el paciente ha iniciado un tratamiento con medicación de control.

Cuadro 1. Criterios diagnósticos del asma en adultos, adolescentes y niños de 6 – 11 años¹.

CARACTERÍSTICAS DIAGNÓSTICAS	CRITERIOS PARA ESTABLECER EL DIAGNÓSTICO DE ASMA
1. Antecedentes de síntomas respiratorios variables	
Sibilancias, dificultad respiratoria, opresión torácica y tos.	<ul style="list-style-type: none"> • Generalmente hay más de un tipo de síntoma respiratorio.
Los descriptores pueden variar en distintas culturas y según la edad; por ejemplo puede describirse en los niños como una respiración intensa.	<ul style="list-style-type: none"> • Los síntomas se producen de forma variable a lo largo del tiempo y varían de intensidad. • Los síntomas son con frecuencia más graves por la noche o al despertar. • Los síntomas son desencadenados con frecuencia por el ejercicio, la risa, los alérgenos, el aire frío. • Los síntomas aparecen o se agravan con frecuencia con las infecciones virales.
2. Limitación del flujo aéreo espiratorio variable confirmado.	

Variabilidad excesiva documentada de la función pulmonar* (1 o varias de las pruebas indicadas a continuación).	Cuanto mayores son las variaciones o cuanto más veces se observa una variación excesiva, más fiable es el diagnóstico.
Y limitación documentada del flujo aéreo*.	Al menos una vez durante el proceso diagnóstico cuando el FEV1 es bajo, confirmar que el cociente FEV1/FVC está reducido (normalmente > 0.75-0.80 en adultos, > 0.90 en niños).
Prueba de reversibilidad con broncodilatador (BD) positiva* (es más probable que sea positiva si se suspende la medicación BD antes de realizar la prueba: SABA \geq 4 horas, LABA \geq 15 horas).	Adultos: aumento del FEV1 de >12% y > 200 mL respecto al valor basal, 10-15 minutos después de 200-400 mcg de albuterol o su equivalente (más fiable si el aumento es > 15% y > 400 mL). Niños: aumento del FEV1 de >12% del valor predicho.
Variabilidad excesiva en el PEF determinado dos veces al día a lo largo de 2 semanas*.	Adultos: variabilidad diaria media del PEF diurno > 10%** Niños: variabilidad diaria media del PEF diurno > 13%**
Aumento significativo de la función pulmonar después de 4 semanas de tratamiento antiinflamatorio.	Adultos: aumento del FEV1 en >15% y >200 ml respecto al valor basal después de 4 semanas de tratamiento, en ausencia de infecciones respiratorias.
Prueba de exposición al ejercicio positiva*	Adultos: disminución del FEV1 de >10% y >200 mL respecto al valor basal. Niños: Disminución del FEV1 de >12% del valor predicho, o bien del PEF >15%.
Prueba de provocación bronquial positiva (generalmente solo se realiza en adultos).	Reducción del FEV1 respecto al valor basal de \geq 20% con una dosis estándar de metacolina o de histamina, o \geq 15% con una exposición a hiperventilación estandarizada, solución salina o manitol.
Variación excesiva de la función pulmonar entre las visitas* (menos fiable)	Adultos: variación del FEV1 de >12% y > 200 mL entre visitas, en ausencia de infecciones respiratorias. Niños: variación de > 12% en el FEV1 o de >15% en el PEF ⁺ entre las visitas (puede incluir infecciones respiratorias).

BD: broncodilatador (SABA de acción corta o LABA de acción rápida); FEV1: volumen espiratorio forzado en 1 segundo; LABA: agonista beta2 de acción prolongada; PEF: flujo espiratorio máximo (la mayor de tres lecturas); SABA: agonista beta2 de acción corta.

*Estas pruebas pueden repetirse durante los síntomas o a primera hora de la mañana. **La variabilidad diaria del PEF diurno se calcula a partir de las determinaciones del PEF realizadas dos veces al día mediante ([valor máximo del día

menos valor mínimo del día] / media de los valores máximo y mínimo del día), y se promedia a lo largo de una semana. +Para el PEF, se utiliza el mismo dispositivo de medición en cada ocasión, puesto que el PEF puede variar en hasta un 20% en las mediciones realizadas con diferentes dispositivos. La reversibilidad con BD puede perderse durante las exacerbaciones graves o las infecciones virales. Si la reversibilidad con broncodilatador no está presente en el momento de la presentación inicial, el siguiente paso depende de la disponibilidad de otras pruebas y de lo urgente que sea la necesidad de tratamiento. En una situación de urgencia clínica, puede iniciarse el tratamiento del asma y disponerse la realización de las pruebas diagnósticas al cabo de pocas semanas), pero es preciso contemplar otros trastornos que pueden remedar el asma, y el diagnóstico de esta debe confirmarse lo antes posible.

Es también, de crucial importancia realizar un diagnóstico diferencial entre otras entidades que pueden remedar asma. Este difiere según la edad (**Cuadro 2**). Cualquiera de estos diagnósticos alternativos puede darse *junto con* el de asma¹.

Cuadro 2. Diagnóstico diferencial del asma en adolescentes y niños de 6–11 años¹

EDAD	TRASTORNO	SÍNTOMAS
6 – 11 años	Síndrome de tos de vías aéreas altas crónica.	Estornudos, prurito, obstrucción nasal, carraspeo.
	Aspiración de cuerpo extraño.	Inicio súbito de síntomas, sibilancias unilaterales.
	Bronquiectasias.	Infecciones recurrentes, tos productiva.
	Discinesia ciliar primaria.	Infecciones recurrentes, tos productiva, sinusitis.
	Cardiopatía congénita.	Soplos cardiacos.
	Displasia broncopulmonar.	Nacimiento pretérmino, síntomas desde el nacimiento.
	Fibrosis quística	Tos excesiva y producción de moco, síntomas gastrointestinales.
> 12 años	Síndrome de tos de vías aéreas altas crónica .	Estornudos, prurito, obstrucción nasal, carraspeo.
	Disfunción de cuerdas vocales.	Disnea, sibilancias inspiratorias (estridor).
	Hiperventilación, respiración disfuncional.	Mareo, parestesias, suspiros.
	Bronquiectasias.	Tos productiva, infecciones recurrentes.
	Fibrosis quística.	Tos y producción de moco excesivas.

Cardiopatía congénita.	Soplos cardiacos.
Déficit de alfa1-antitripsina.	Dificultad respiratoria, antecedentes familiares de enfisema temprano
Aspiración de cuerpo extraño	Inicio súbito de los síntomas

El asma como enfermedad multifactorial, obedece a la incidencia de diferentes factores del macro y del microambiente del paciente. Hoy día sabemos que los genes juegan un papel determinante en el asma, pero es necesaria la participación de otros detonantes para determinar el tipo, gravedad, pronóstico y tratamiento de esta patología. La interacción de estos elementos se muestra en la **figura 4**.

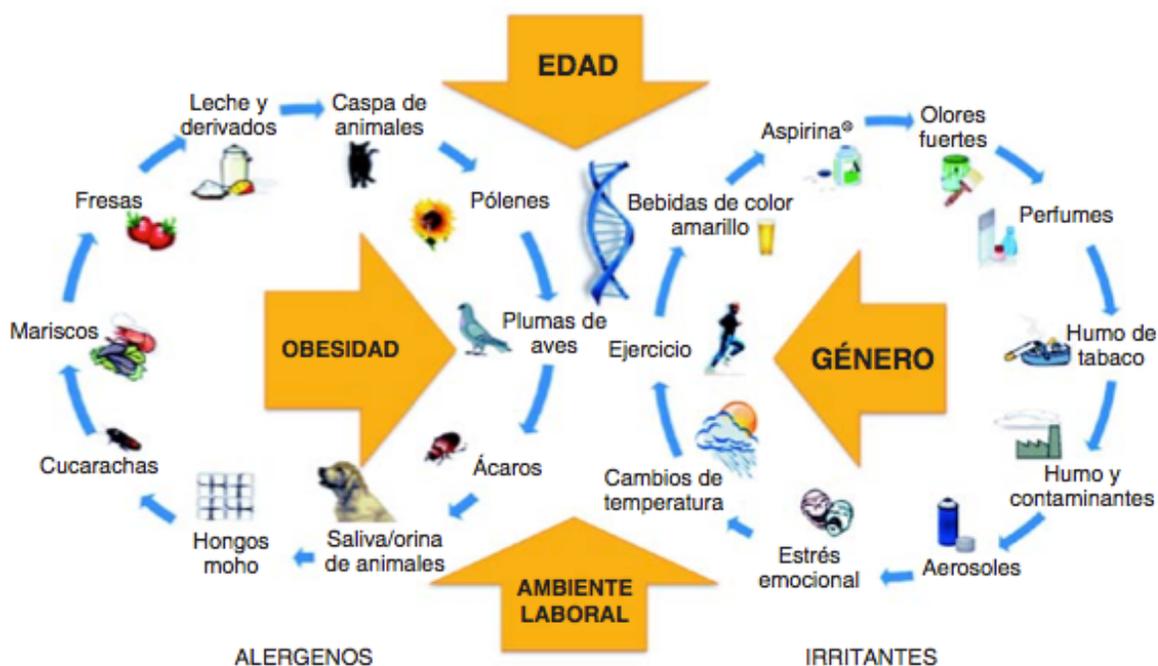


Figura 4. Interacción de factores predisponentes y desencadenantes en el asma.

La fisiopatología del asma es un tanto compleja, se esquematiza en la **figura 5 y 6**. La alteración funcional más característica del asma es el aumento en la resistencia de las vías aéreas (Raw), particularmente de aquellas situadas en la periferia (< 2 mm de diámetro). Los principales factores que originan la disminución de su luz son la contracción del músculo liso, la hipersecreción de

moco y el engrosamiento de la pared por inflamación y/o remodelación. Sin embargo, existen otros dos factores que también favorecen el cierre de las vías aéreas en el asma: las alteraciones del surfactante producidas por el proceso inflamatorio y la disminución de la presión transpulmonar (PL), también llamada presión de retracción elástica⁵.

En condiciones normales, al final de una espiración pasiva hay un equilibrio entre la tendencia del pulmón a colapsarse y la de la caja torácica a expandirse. Durante una exacerbación asmática el pulmón pierde más elasticidad, es decir, se acentúa la disminución de la PL, haciendo que el punto de equilibrio entre el pulmón y la caja torácica se logre a volúmenes más altos (aumento de la capacidad funcional residual [FRC]), lo que implica que el paciente respire tal vez su mismo volumen corriente, pero con los pulmones más inflados. Durante una espiración forzada el cierre prematuro de las vías aéreas origina atrapamiento de aire, es decir, un aumento en el volumen residual. Si la exacerbación asmática es grave, las alteraciones regionales de la ventilación pueden quedar en desequilibrio con respecto a la perfusión sanguínea ocasionando hipoxemia; asimismo el aumento del trabajo respiratorio puede conducir a fatiga muscular, hipoventilación e hipercapnia⁵.

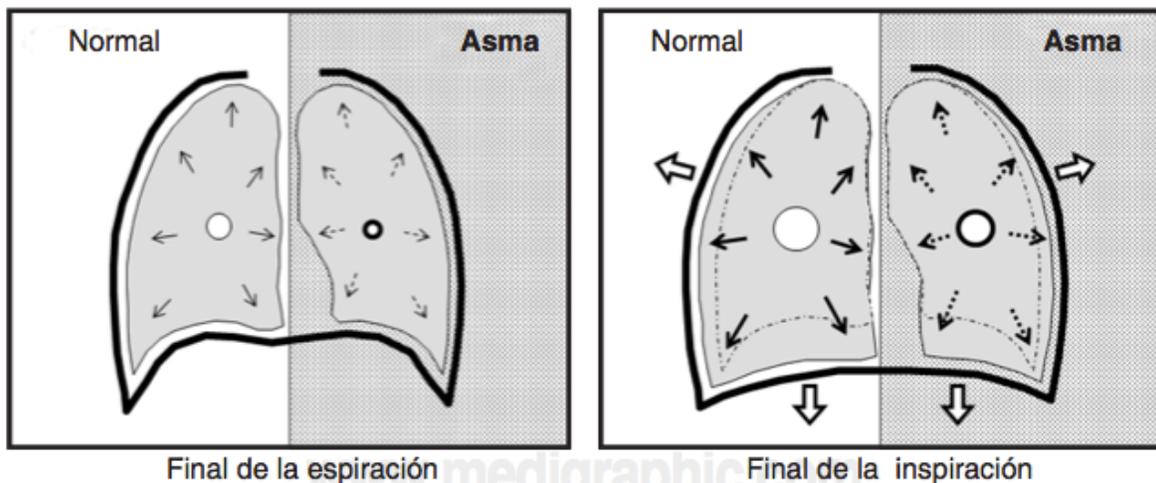


Figura 5. Representación esquemática de los cambios en la presión transpulmonar y el calibre de las vías aéreas durante el ciclo respiratorio. En condiciones normales, al final de una espiración tranquila (panel izquierdo) hay un equilibrio entre la presión transpulmonar (PL, flechas continuas) y la caja torácica. Esta presión se transmite por las paredes alveolares hasta las vías aéreas (círculo), favoreciendo su apertura. Durante la inspiración (panel derecho) la expansión pulmonar hace que se intensifique la PL, lo que aumenta

el diámetro de las vías aéreas. En el paciente asmático hay una disminución de la PL (flechas discontinuas), por lo que las vías aéreas no son jaladas tan eficazmente y tienden a estar más cerradas en todo momento, o incluso a colapsarse prematuramente al final de la espiración.

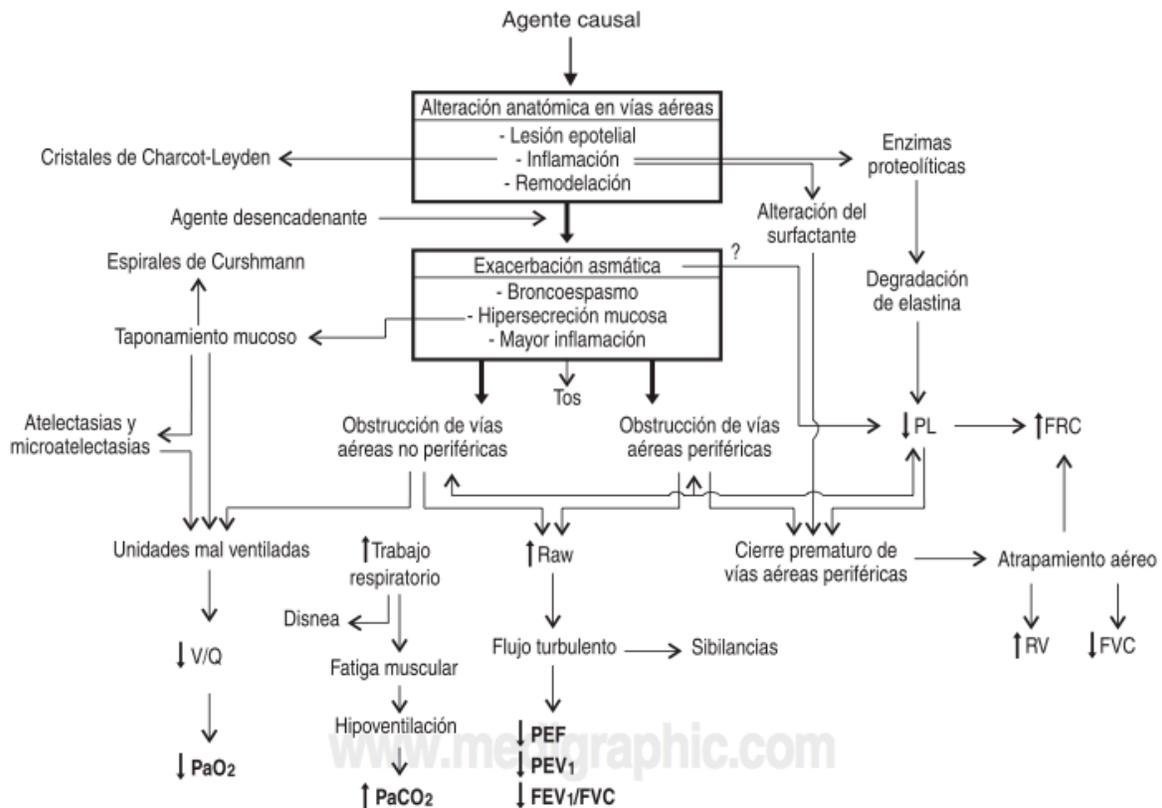


Figura 6. Mecanismos principales por los cuales se producen las alteraciones fisiopatológicas de la función pulmonar en el asma. FEV1 = flujo espiratorio forzado al primer segundo, FRC = capacidad residual funcional, FVC = capacidad vital forzada, PaCO2 = presión arterial de bióxido de carbono, PaO2 = presión arterial de oxígeno, PEF = flujo espiratorio máximo, PL = presión transpulmonar (presión de retracción elástica), Raw = resistencia de las vías aéreas, RV = volumen residual, V/Q = relación ventilación/perfusión.

En pacientes asmáticos son frecuentes los síntomas y la caída de los flujos respiratorios durante la noche. Turner –Warwick⁶ informó que 64% de 7729 asmáticos presentaban síntomas nocturnos al menos tres noches a la semana. La broncoconstricción nocturna ha sido demostrada en sujetos sanos y parece ser un fenómeno más exagerado en asmáticos. Esto se relaciona tanto a las variaciones del ciclo circadiano (circulación de hormonas como epinefrina, cortisol y melatonina, y mecanismos neuronales) como al sueño, ya que esta

broncoconstricción disminuye, pero persiste durante la noche aún cuando los enfermos se mantienen despiertos.⁷ La variabilidad en la función pulmonar es usualmente pequeña en individuos normales con cambios en la velocidad del flujo pico entre 8 y 10%; en asmáticos, la disminución en la velocidad del flujo pico es considerablemente mayor, aproximadamente 50%, y puede estar asociada con caídas en la saturación arterial de oxígeno (SaO₂) de más del 10%. Se ha demostrado alteración en los patrones respiratorios durante el sueño en niños asmáticos estables, con un aumento del tiempo espiratorio y de la relación tiempo espiratorio/tiempo inspiratorio (T_E/T_I).⁸

Otros factores que se han relacionado a síntomas de broncoconstricción nocturna son: la posición corporal durante el sueño, interrupción del tratamiento, presencia de alérgenos en la habitación y cama del enfermo, temperatura y humedad del aire, reflujo gastroesofágico⁹ y asociación entre asma y ronquidos o apnea del sueño.¹⁰

ASMA Y CALIDAD DE SUEÑO

Generalidades

Como es bien conocido todas las especies han evolucionado cuidadosamente para adaptarse en tiempo y espacio al medio que las rodea. La forma y anatomía de plantas y animales representa una adaptación física al espacio. Asimismo, existe un proceso de adaptación con respecto al tiempo que permite mantener un equilibrio homeostático en su función orgánica. En animales este proceso también permite una adaptación conductual. La adaptación temporal en los seres humanos se manifiesta de dos formas; la primera es con respecto a su crecimiento y desarrollo y la segunda por medio de un ritmo biológico endógeno que con frecuencia se denomina “reloj interno”. Los ritmos biológicos son característicos de casi todos los animales y plantas.

Estos ritmos permiten que los organismos estén preparados para cambios predecibles en el tiempo, tales como cambios en las 24 horas de un día o en las

estaciones de un año. La cronobiología es la ciencia que estudia los mecanismos y significados de estos bioritmos¹¹.

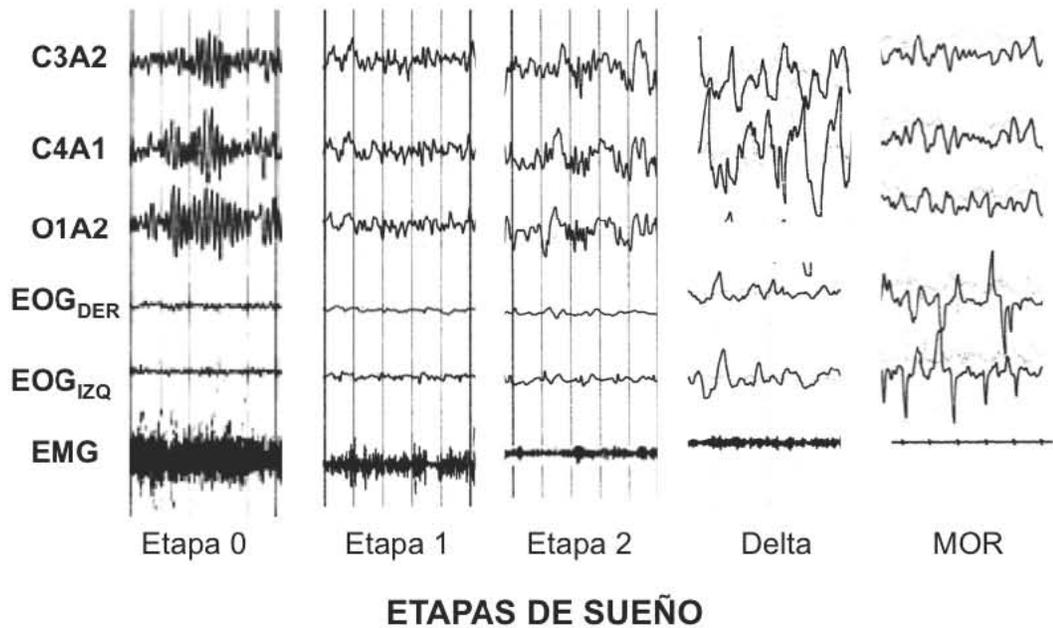
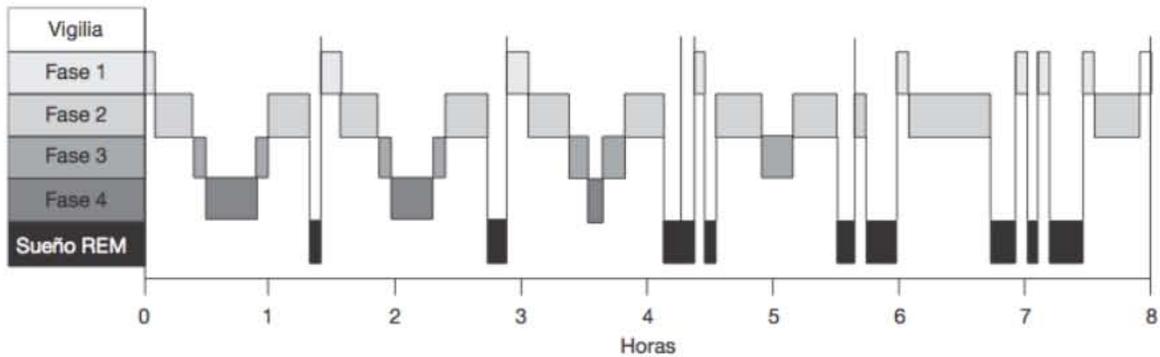
Puesto que la regulación circadiana esta sincronizada con estímulos de luz y oscuridad esta debe depender de vías neurales aferentes que transmitan información desde fotorreceptores hasta un sistema nervioso controlador. Posteriormente, debe generarse un proceso de respuesta que expresa mecanismos de control neurofisiológico. Es conocido que el marcapaso de la regulación circadiana se localiza en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo en las especies mamíferas. Estudios en animales en donde se elimina experimentalmente este núcleo, al igual que humanos con lesiones similares, muestran una pérdida de la regulación sueño-vigilia^{12,13}.

La organización temporal del sueño depende del ritmo circadiano y de un segundo bioritmo tipo ultradiano que organiza el sueño en periodos. El dormir no representa un estado de conciencia uniforme. El registro continuo del electroencefalograma (EEG), del electromiograma (EMG) y del electro-oculograma (EOG) durante la noche ha hecho posible caracterizar las diferentes etapas del sueño. El dormir tiene dos fases bien diferenciadas. El sueño con movimientos oculares rápidos (sueño MOR) y el sueño sin movimientos oculares rápidos (sueño NMOR). El sueño MOR se caracteriza por actividad EEG de bajo voltaje y frecuencias mixtas, pérdida del tono muscular, presencia de movimientos oculares rápidos conjugados y por fluctuaciones amplias en la actividad del sistema nervioso autónomo; en esta etapa de sueño es donde acontecen los ensueños¹⁴.

El sueño NMOR se divide en cuatro etapas que se denominan etapas 1, 2, 3 y 4, y que representan niveles progresivamente más profundos del sueño. La frecuencia del EEG disminuye y su amplitud aumenta conforme el sueño se profundiza del estadio 1 al 4. La etapa 1 representa una etapa transitoria entre la vigilia y el sueño propiamente dicho. En los trastornos donde aparecen despertares repetidos esta fase se puede incrementar significativamente lo que implica un sueño más ligero y menos reparador. La etapa 2 habitualmente ocupa la mitad del sueño de un adulto normal. Las etapas 3 y 4 se conocen como sueño

de ondas lentas o sueño delta por las características electroencefalográficas; en niños y jóvenes es de mayor duración que en adultos (**Figura 7**).

Figura 7. Etapas de sueño.



Durante la noche la arquitectura de sueño esta organizada en ciclos de aproximadamente 90 minutos. Al inicio de la noche los seres humanos pasan del estado de despierto a las etapas de 1 a 4 de sueño NMOR y posteriormente al primer período de sueño MOR.

Conforme avanza la noche disminuye el sueño de ondas lentas y el sueño MOR se hace mas frecuente y de mayor duración. Durante toda la noche ocurren despertares cortos que pueden representar una respuesta neural a estímulos internos o externos y que se aprovechan para cambiar de posición ¹⁵. Roffward y cols. describieron en detalle la ontógenes del dormir¹⁶.

Los recién nacidos duermen un promedio de 16 horas diarias y el sueño MOR ocupa aproximadamente la mitad del tiempo de sueño. Al año de edad los seres humanos duermen en promedio 12 horas y una tercera parte es sueño MOR. El tiempo de sueño sigue disminuyendo conforme avanza la edad y desde los tres años de edad hasta la vida adulta el sueño MOR representa aproximadamente el 25% del tiempo total de sueño (**Figura 8**).

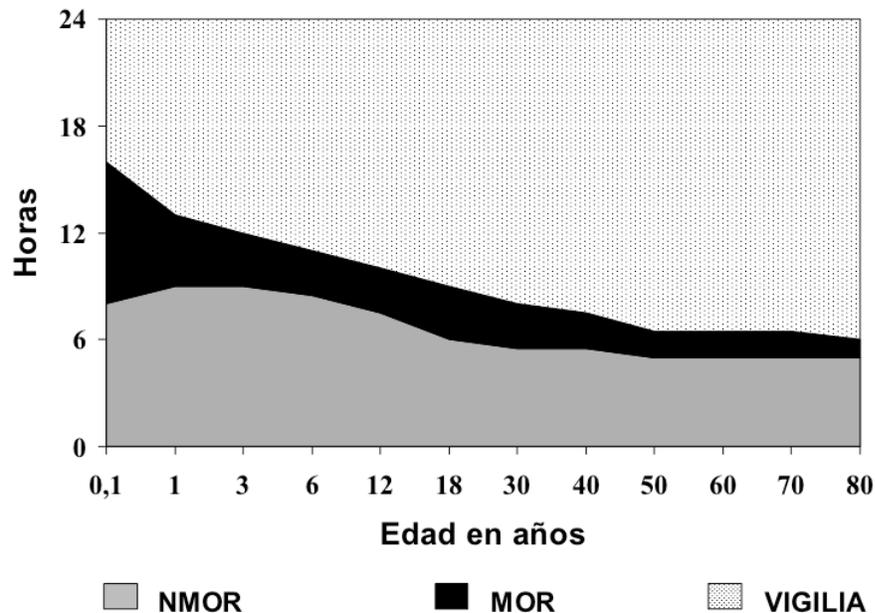


Figura 8. Tiempo total de sueño según edad.

La primera observación relacionada con asma y sueño fue realizada por Aurelianus Caelius en el siglo V d.C. En 1880 Sieter escribe "... el sueño favorece el asma...el espasmo de los tubos bronquiales es mas propenso durante las horas de sueño que durante la vigilia debido a la insensibilidad y letargo del dormir...".

El asma nocturna ha sido definida como: ***Una exacerbación variable de una condición asmática subyacente asociada a un incremento en los síntomas, requerimiento de medicamento, reactividad de la vía aérea y/o empeoramiento de la función pulmonar. Estos cambios están relacionados al sueño y/o eventos circadianos.***¹⁷

El asma es la enfermedad más estudiada con relación al ciclo circadiano debido a la gran frecuencia con que se presenta y a que posee un comportamiento cronobiológico más evidente que cualquier otra enfermedad. Además, la exacerbación nocturna del asma se asocia a mayor severidad de la misma y la frecuencia con que aparecen síntomas nocturnos de esta enfermedad es un indicador para la clasificación de su gravedad.

La broncoconstricción nocturna ha sido demostrada en sujetos sanos y parece ser sólo un fenómeno más exagerado en asmáticos¹⁸.

Esto se relaciona tanto a las variaciones del ciclo circadiano como al sueño, ya que esta broncoconstricción disminuye, pero persiste durante la noche, aún cuando los enfermos se mantienen despiertos. En la **Figura 9** se esquematiza la fisiopatología del asma nocturna.

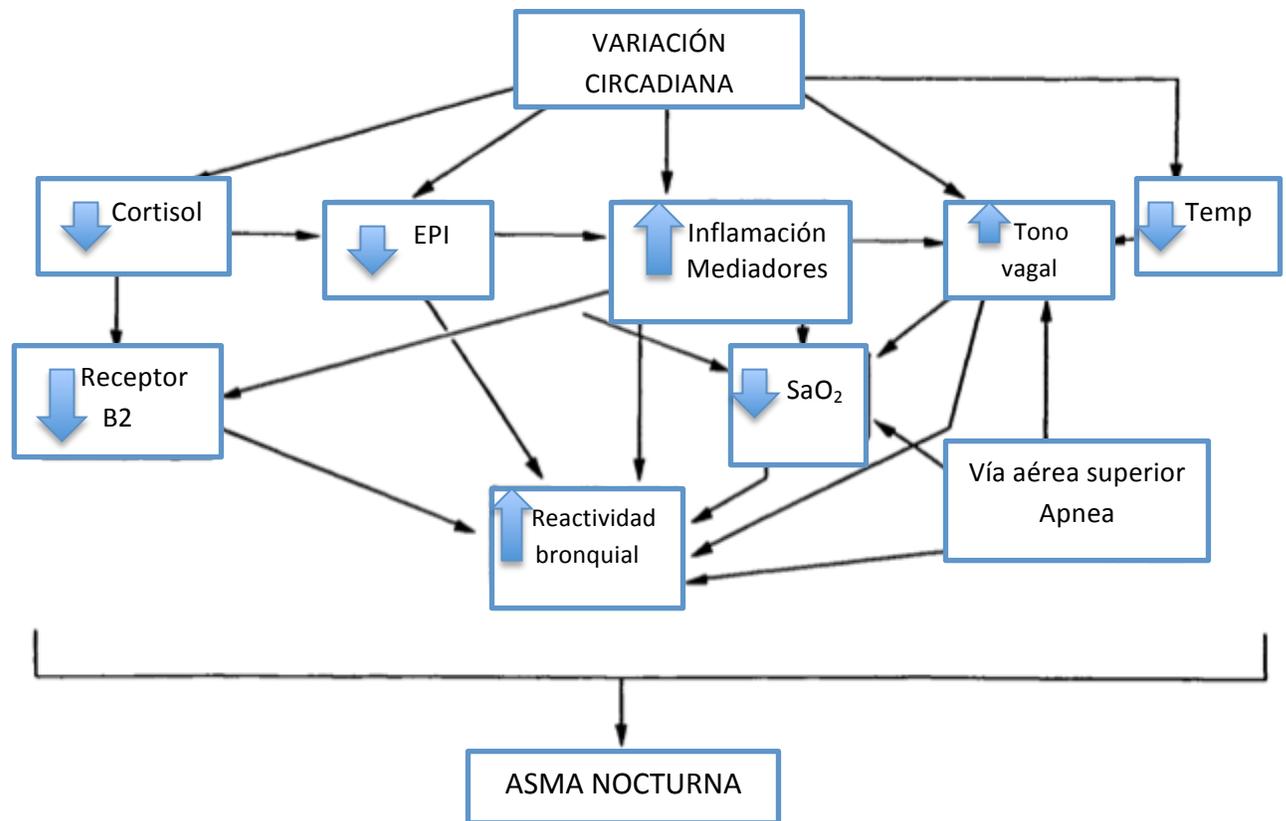


Figura 9. Representación esquemática de la fisiopatología del asma nocturna¹⁹.

Kales y cols.²⁰ estudiaron un grupo de 10 niños asmáticos en dos noches consecutivas y demostraron una reducción significativa en la etapa 4 del sueño y un incremento del número de despertares y alertamientos comparado con niños no asmáticos. Episodios de asma, definidos clínicamente como disnea severa capaz de despertar al niño, no ocurrieron dentro del primer período de la noche, que corresponde al tiempo donde predominan las etapas 3 y 4 del sueño, de hecho no se registraron ataques de asma durante la etapa 4. Datos encontrados en adultos²¹ sugieren que aún cuando el asma está controlado, los pacientes tienen menor eficiencia de sueño, más tiempo de vigilia en la noche y menos etapa 4 que los individuos normales.

Trastornos respiratorios del dormir

Durante siglos se ha reconocido al roncar como un fenómeno frecuente en adultos y en niños. A fines del siglo XIX, Sir. William Osler²² en su tratado de medicina, hizo la primera descripción de la respiración durante el sueño en niños con amigdalitis crónica: “Durante la noche el niño está gravemente afectado; la respiración es ruda y con ronquidos y algunas veces existen pausas prolongadas seguidas por inspiraciones profundas y ruidosas. La expresión del niño es triste, pesada y apática. En casos de larga evolución, el niño parece entorpecido, responde lentamente a las preguntas y puede ser irritable. Entre otros síntomas puede haber dolor de cabeza, no raro falta de atención general y poca disposición al ejercicio físico y mental”. A pesar de tener más de cien años esta es una descripción muy completa y válida en la actualidad. Durante el sueño destaca la presencia de ronquidos y apneas; clínicamente describe las alteraciones anímicas y conductuales de estos niños cuando el trastorno es significativo.

La descripción de la respiración nocturna con estudios de sueño o polisomnografía en adultos fue un avance fundamental en 1965 por Gastaut y cols.²³ sin embargo, fueron Guilleminault y cols.²⁴ quienes en 1976 informaron por primera vez 8 niños con síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) demostrada por polisomnografía. Todos estos niños eran roncadores habituales y cursaban con complicaciones como hipertensión, enuresis, bajo peso, somnolencia diurna excesiva y alteraciones cognitivas. Desde entonces el interés ha sido creciente debido a las posibles complicaciones clínicas, quirúrgicas, epidemiológicas y socioeconómicas de este trastorno.

En la **figura 10** se esquematizan los diferentes espectros de trastornos respiratorios del dormir de origen obstructivo en niños²⁵.

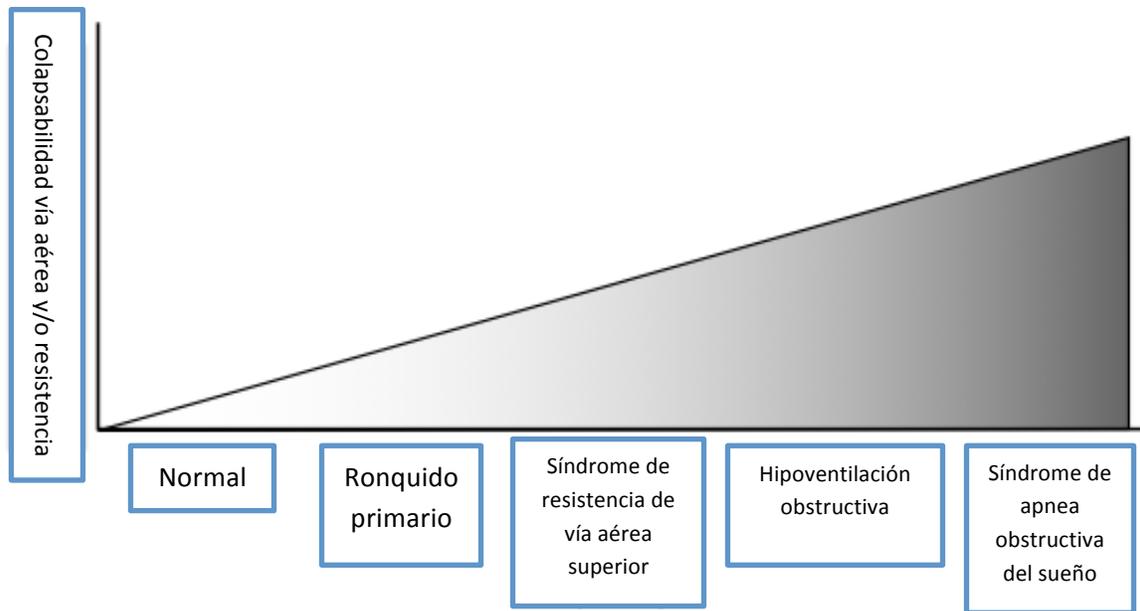


Figura 10. Espectros de los trastornos respiratorios del dormir de origen obstructivo en niños.

Ronquido primario:

Los ronquidos son un ruido respiratorio producido durante el sueño como consecuencia de obstrucción parcial y vibración de la vía aérea superior (VAS) durante el sueño²⁶. Estos representan un síntoma cardinal tanto en la apnea del sueño como en los roncadores sin apnea. Los niños con ronquido primario se caracterizan por ronquidos sin asociación con apneas o hipoventilación, tampoco existe afectación del patrón de sueño ni síntomas significativos. No obstante, no existe un consenso en cuanto a estas definiciones²⁶. Es común denominar como roncadores habituales a aquellos que roncan todas o casi todas las noches tengan o no apnea del sueño.⁶

Síndrome de apnea obstructiva del sueño:

Este es un trastorno caracterizado por ronquido habitual, pero se asocia a episodios repetidos de oclusiones totales (apneas) o casi totales (hipopneas) de la vía aérea superior (VAS) durante el sueño. La ATS (Sociedad Americana de

Tórax) la define como: “Alteración de la respiración durante el sueño caracterizada por obstrucción parcial de la vía aérea superior prolongada y/u obstrucción completa intermitente (apnea obstructiva) que interrumpe la ventilación normal durante el sueño y el patrón de sueño normal”²⁷ acompañada de los siguientes síntomas y signos:

Historia:

- Ronquido frecuente (≥ 3 noches/semana)
- Respiración ruidosa durante el sueño
- Jadeos/ ruidos nasales/ episodios de apnea observados
- Enuresis
- Dormir en posición sedente o con el hiperextensión cervical.
- Cianosis
- Cefalea matutina
- Somnolencia diurna
- Déficit de atención/hiperactividad.
- Problemas de aprendizaje

Exploración Física:

- Sobrepeso (**Figura 11**) o desnutrición
- Hipertrofia amigdalina (**Figura 12**)
- Facies adenoidea
- Micrognatia (**Figura 13**) /retrognatia
- Paladar alto
- Falla de medro
- Hipertensión

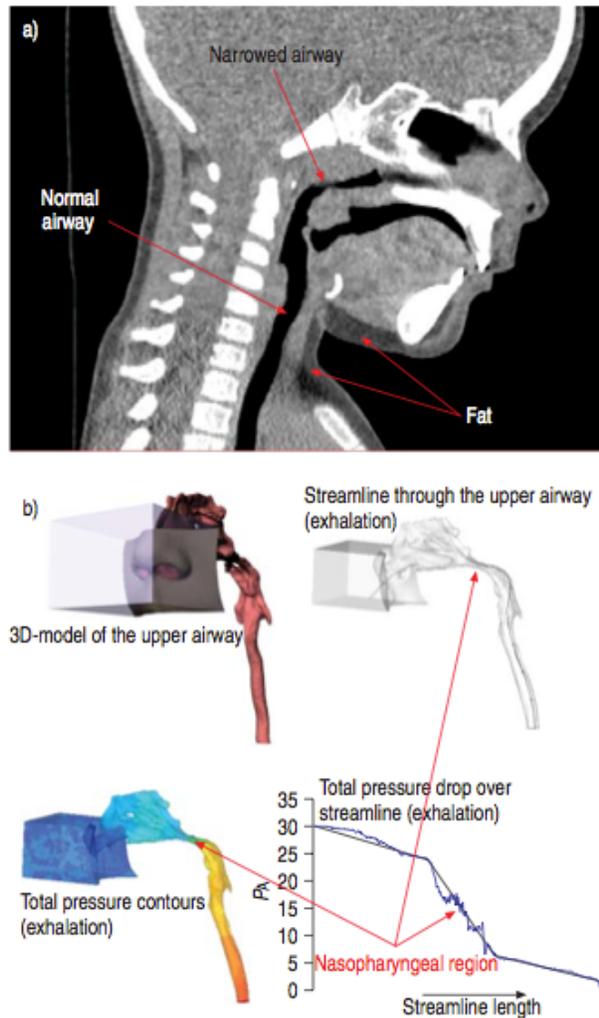


Figura 11. a) Tomografía Computada y b) reconstrucción tridimensional (3D) con velocidad y presión de un niño con sobrepeso y AOS. PA: presión alveolar. Claramente muestra que el mayor estrechamiento de la vía aérea es a nivel de las adenoides. Utilizando técnicas matemáticas sofisticadas se pueden simular flujos a través de un modelo de cómputo tridimensional a partir de la TAC y se pueden calcular velocidades, presiones y resistencias a través de la vía aérea. También muestra que la mayor presión coincide con el estrechamiento en la región adenoidea. Se planea implementar esta técnica en la práctica clínica para crear tratamientos individualizados para cada niño obeso con OAS²⁸.



Figura 12. Hipertrofia amigdalina



Figura 13. Micrognatia

Las apneas e hipopneas se asocian frecuentemente a caídas de la saturación arterial de oxígeno (SaO_2) y a despertares durante el sueño. Sin embargo, puede existir hipoventilación alveolar e hipercapnia, así como síntomas diurnos y nocturnos, alteraciones de la conducta, bajo desempeño escolar y en casos graves complicaciones cardiovasculares como hipertensión arterial pulmonar y *cor pulmonale*.²⁹

Los principales factores de riesgo para presentar AOS son hipertrofia adenoamigdalina, obesidad (IMC $p > 95$), anomalías craneofaciales y enfermedades neuromusculares. La enfermedad por reflujo gastroesofágico es otro factor que puede contribuir a la apnea del sueño.³⁰⁻³¹ Esta asociación se conoce, sin embargo las descripciones en la literatura son escasas.

El reconocimiento temprano de esta entidad es importante, ya que un tratamiento oportuno resulta en alivio de síntomas, prevención de secuelas, educación de los padres y disminución en la utilización de servicios de salud.

En el siguiente cuadro se describen las características que deben cumplirse para catalogar un evento obstructivo.³²

EVENTOS OBSTRUCTIVOS RELACIONADOS CON EL SUEÑO

APNEA Caída del pico máximo de la señal $\geq 90\%$ del pre-evento de la línea de base utilizando un sensor térmico oronasal (estudio diagnóstico), el flujo de dispositivo de presión positiva (PAP) (estudio de titulación) o un sensor de apnea alternativa (estudio de diagnóstico).

La duración de la caída del $\geq 90\%$ en la señal del sensor pasando un mínimo de duración específica para la duración determinada para apnea obstructiva, mixta o central.

Los eventos cumplen criterios de esfuerzo respiratorio de apneas obstructivas, centrales o mixtas.

APNEA OBSTRUCTIVA Satisface los criterios de apnea con una duración de 2 respiraciones basales y se asocia con la prolongación o un aumento del esfuerzo inspiratorio durante todo el periodo de flujo de aire ausente.

APNEA CENTRAL Cumple con los criterios de apnea y se asocia con un esfuerzo inspiratorio ausente, a lo largo de todo el periodo y al menos 1 de los siguientes:

- Dure al menos ≥ 20 segundos.
- El evento alcance al menos la duración de 2 respiraciones basales y se asocie a un alertamiento o a una desaturación de oxígeno de $\geq 3\%$.
- El evento es asociado a una disminución de la frecuencia cardiaca de al menos 50 latidos/minuto por los últimos 5 segundos o de al menos 60 latidos/minuto por 15 segundos (niños menores de 1 año solamente).

APNEA MIXTA Satisface los criterios de apnea con una duración de al menos 2 respiraciones basales y se asocia con un esfuerzo inspiratorio ausente en la porción inicial del evento, seguido por la reanudación del esfuerzo inspiratorio en la segunda porción del evento.

HIPOPNEA Cuando se cumplen los siguientes criterios:

- El pico de la señal disminuye $\geq 30\%$ del basal pre-evento usando un medidor de presión nasal (estudio diagnóstico), o en flujo del dispositivo CPAP (estudio de titulación) o con otro sensor alternativo de hipopnea (estudio diagnóstico).
- La duración $\geq 30\%$ de la caída de la señal es ≥ 2 respiraciones.
- Hay una desaturación $\geq 3\%$ de la basal pre-evento o los eventos son asociados con alertamientos.

ALERTAMIENTOS RELACIONADOS AL ESFUERZO RESPIRATORIO (RERA) Si hay una secuencia en las 2 últimas respiraciones (o la duración de 2 respiraciones basales) caracterizado por aumento del esfuerzo respiratorio o por aplanamiento de la presión inspiratoria del flujo nasal (estudio diagnóstico) o del flujo del dispositivo PAP (estudio de titulación), ronquido o una elevación del CO₂ (al final de la espiración) dando un alertamiento del sueño, cuando esa secuencia no cumple criterios para apnea o hipopnea.

En niños, la hipertrofia adenoidea y amigdalina, tiene un papel importante en la fisiopatología de AOS. Durante el sueño, el tono muscular disminuye continuamente alcanzando un pico máximo durante el sueño REM, donde la actividad muscular es apenas detectable.

Los quimiorreceptores sensan los cambios en los niveles de CO₂ y oxígeno, resultando en un incremento compensatorio de la actividad de los músculos respiratorios. En un estudio reciente³³ se utilizaron flujos de presión para valorar la respuesta neuromotora de la vía aérea superior en pacientes con AOS contra controles sanos. Se midieron las respuestas neuromotoras de la vía aérea para inducir hipercapnia y disminuir la presión. Se observó que los controles sanos tuvieron un incremento del 90% en la vía aérea para una presión dada al exponerse a hipercapnia, comparado con solo el 27% en los pacientes con AOS. Un subgrupo de pacientes se sometió a adenoamigdalectomía, los cuales mostraron incremento del tono muscular con hipercapnia inducida. La respuesta dinámica de la vía aérea superior en pacientes con AOS está disminuida, posiblemente debido a daño mecánico, y tiene a volver a la normalidad después de remover la obstrucción.

En las **figuras 14 y 15** se muestran los factores fisiopatológicos y la morbilidad involucrada en AOS:

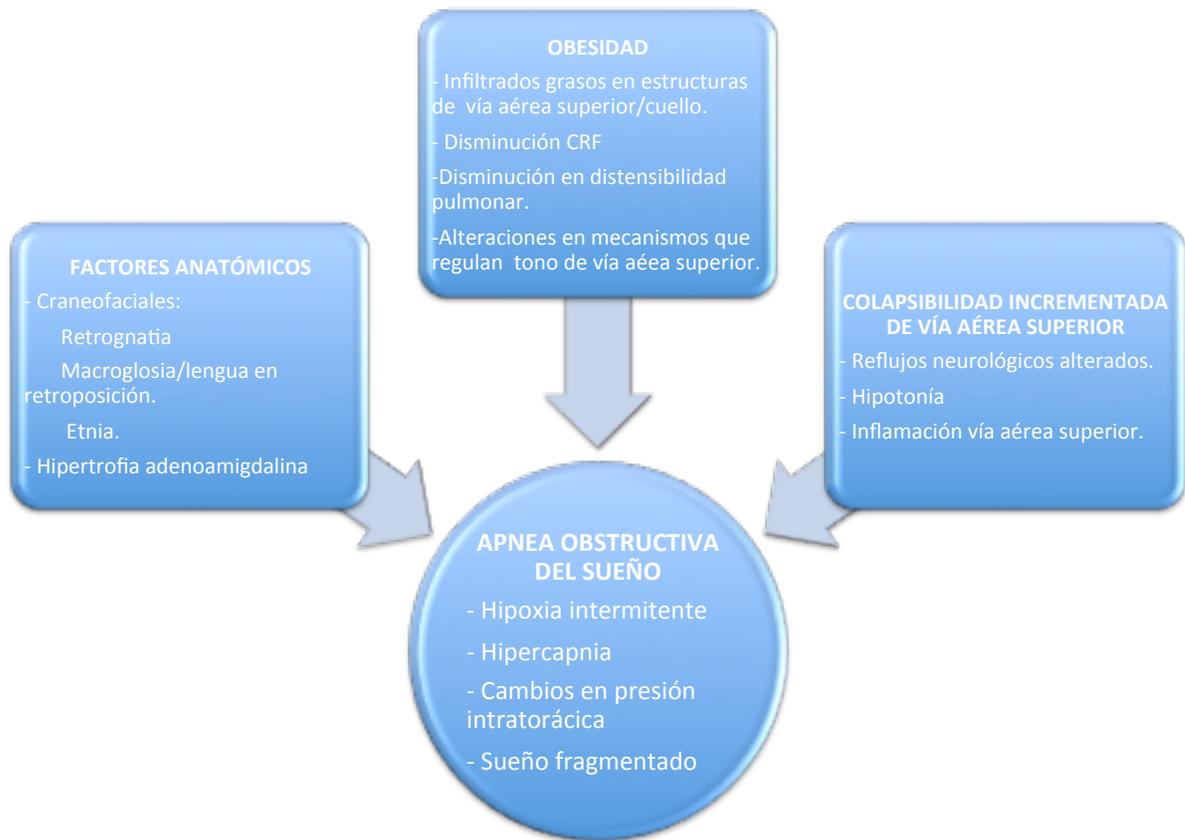


Figura 14. Factores que contribuyen al desarrollo de AOS.

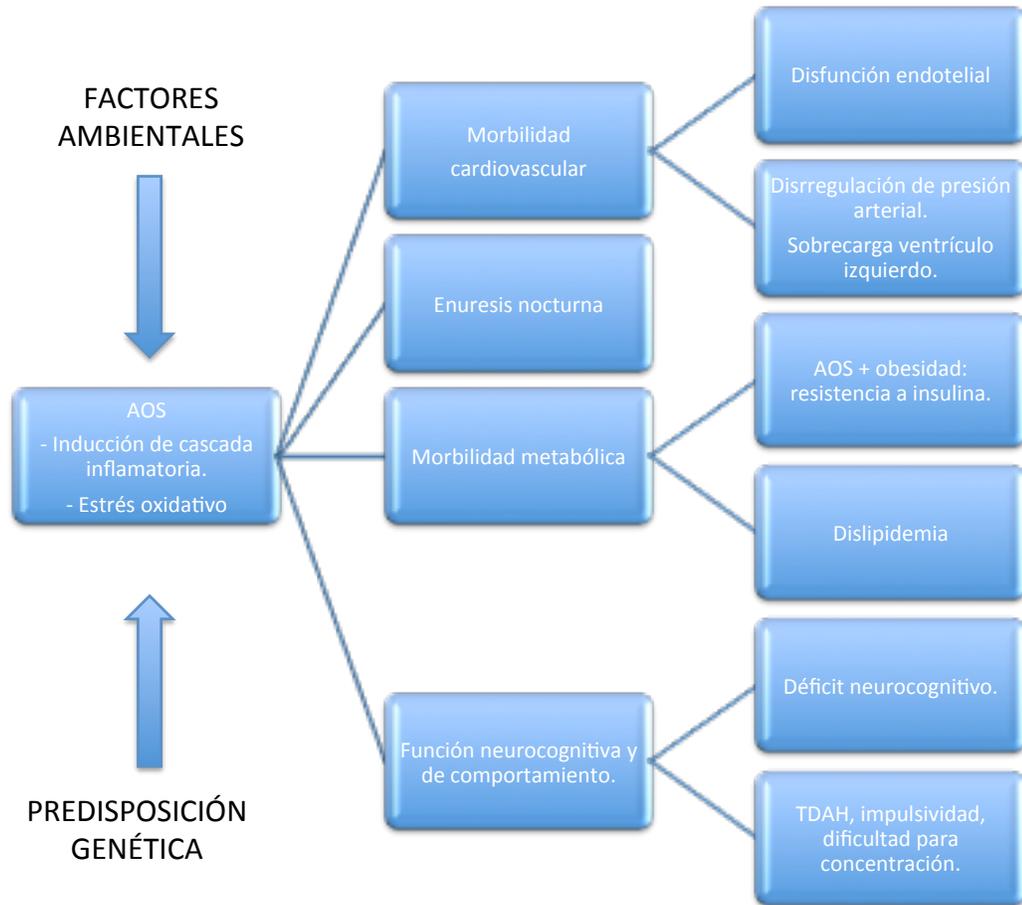


Figura 15. Relación entre factores ambientales y predisposición genética para el desarrollo de AOS.

La polisomnografía (**figura 16-22**) ha sido descrita por la Academia Americana de Pediatría como el goldstandard para el diagnóstico de AOS, sin embargo no está disponible en todas las áreas, e incluso existen pocos centros especializados en niños. Otros estudios disponibles son: videograbación nocturna, poligrafía cardiorrespiratoria, oximetría nocturna, polisomnografía ambulatoria, sin embargo aún no están validados.

Hipopnea obstructiva

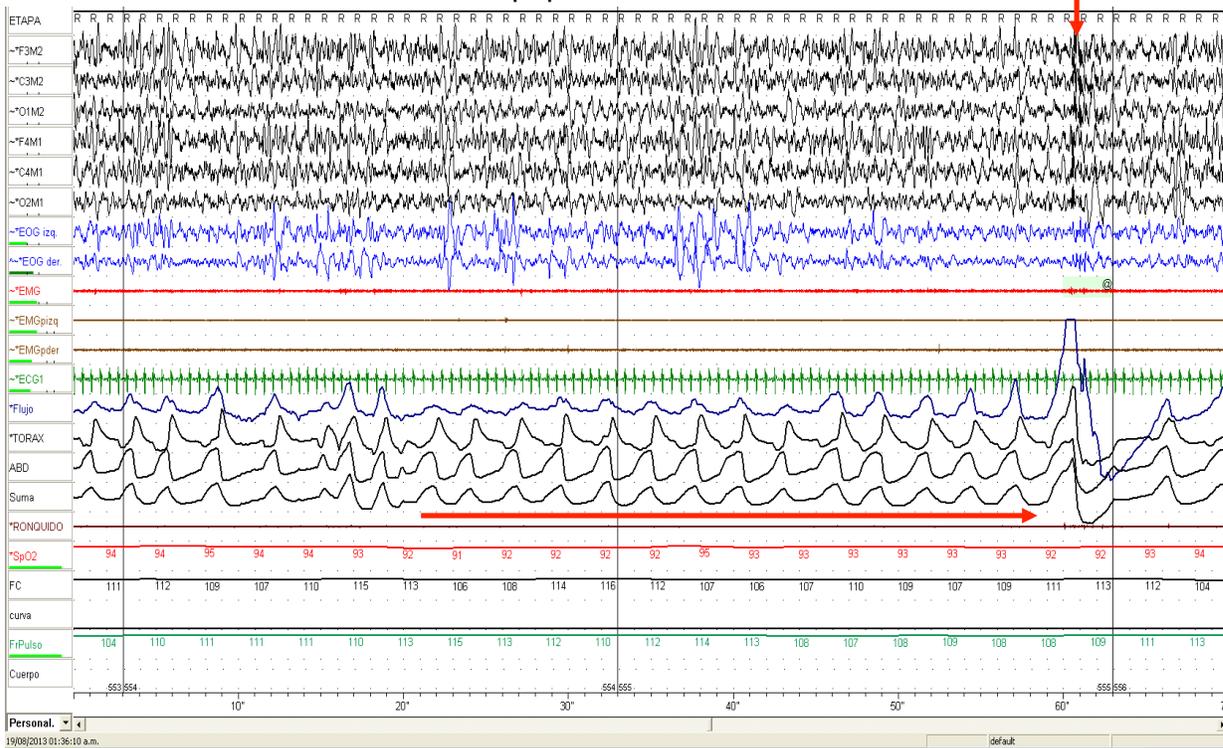
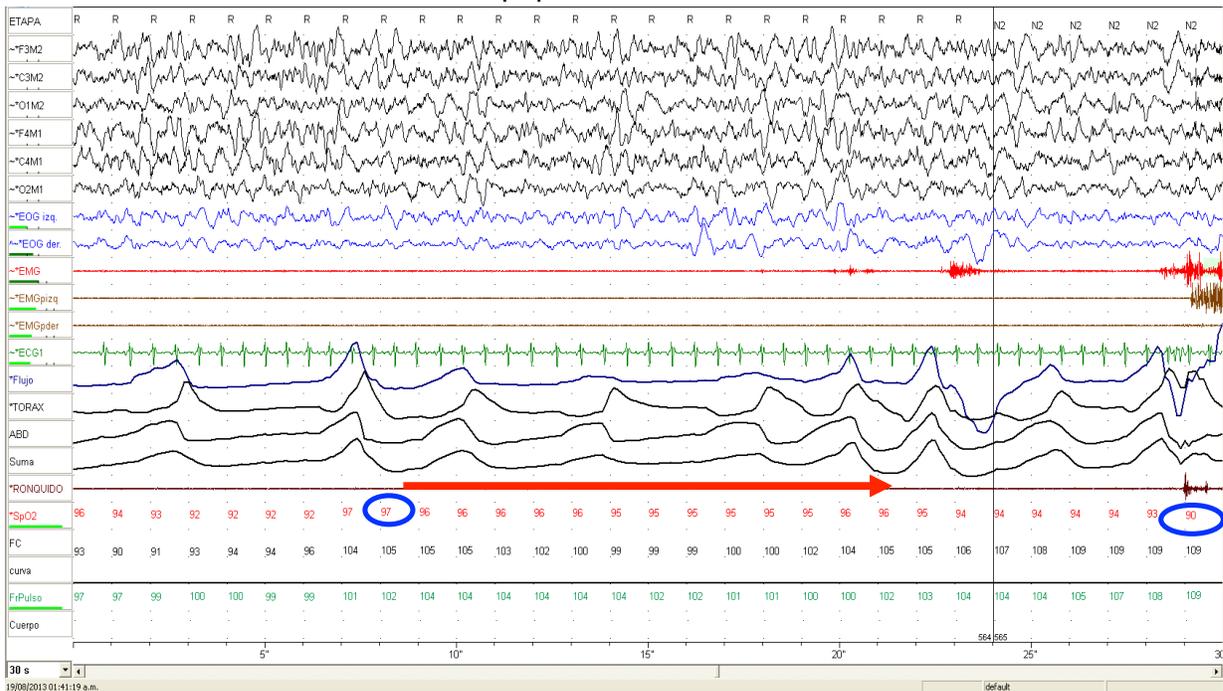


Figura 18 3 años 6 meses

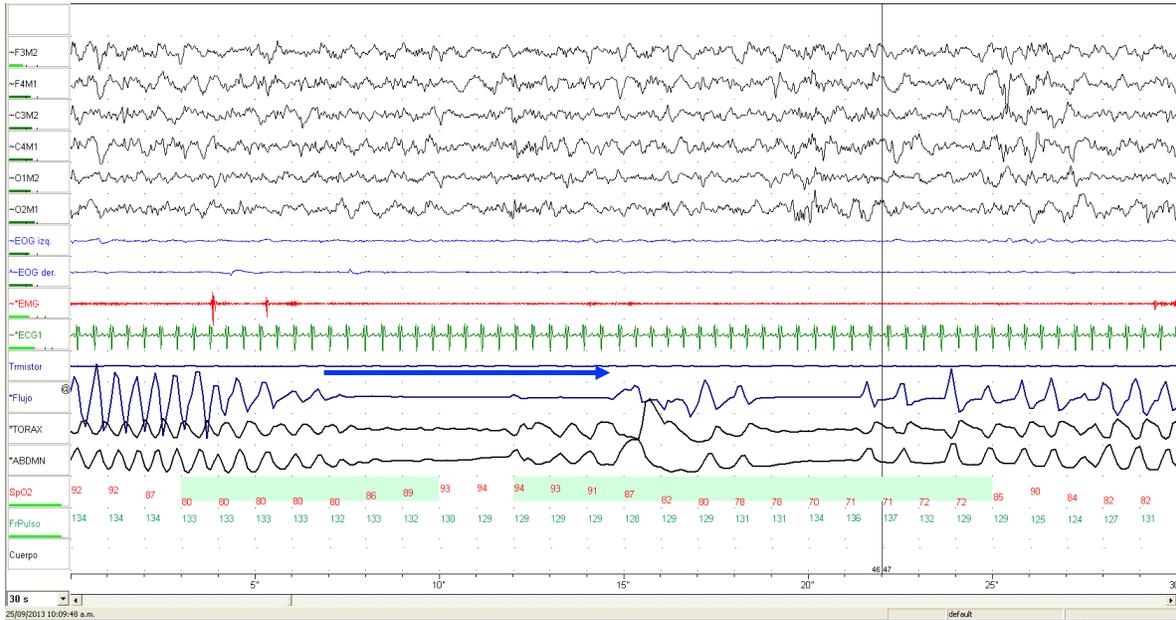
Hipopnea obstructiva



3 años 6 meses

Figura 19

Apnea Mixta



Edad 7 meses

Figura 20

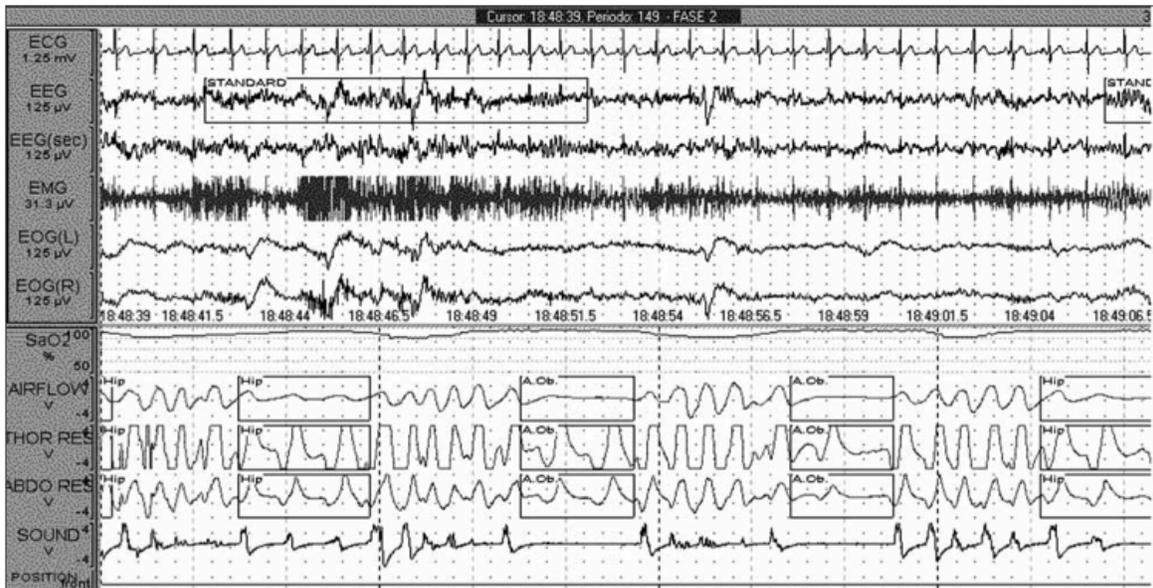


Figura 21. Estudio polisomnográfico donde se representa por orden desde arriba: electrocardiograma (ECG), 2 canales de electroencefalograma (EEG), electromiograma (EMG), 2 canales de electrooculograma (EOG), Saturación de oxígeno, flujo naso-oral, esfuerzo torácico, esfuerzo abdominal, sonido ambiental y posición corporal. Corresponde a un paciente con numerosas pausas de apnea e hiponeas obstructivas con movimientos tóraco-abdominales paradójicos y caídas de la saturación de oxígeno.

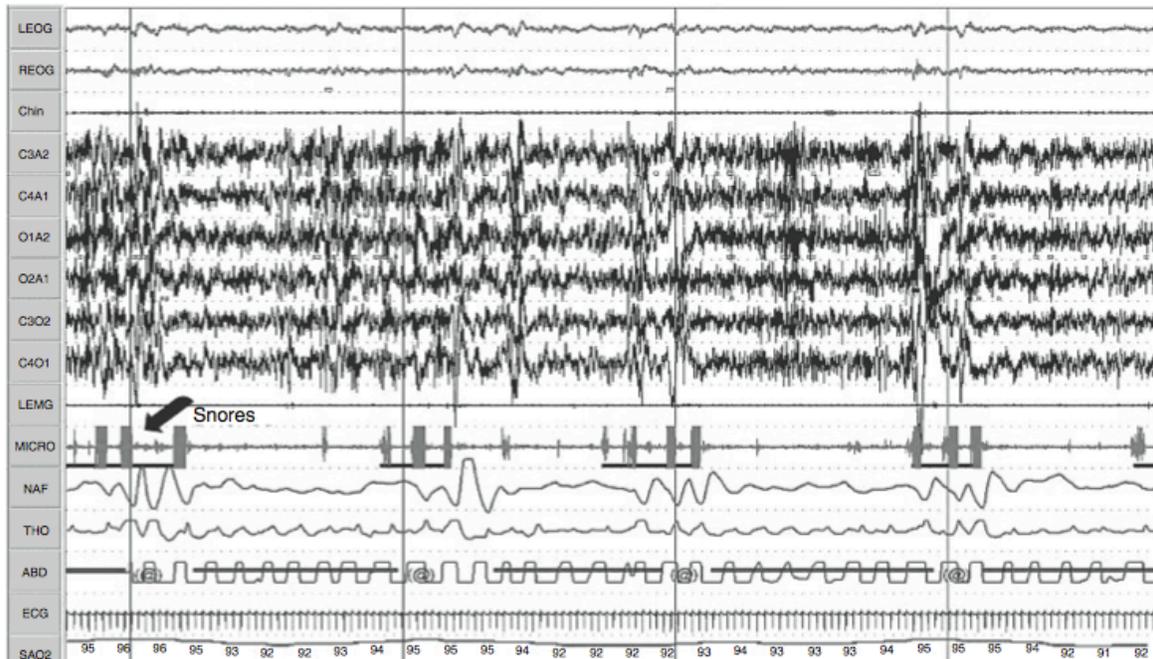


Figure 22. Polisomnografía representando AOS. Las apneas se encuentran subrayadas.

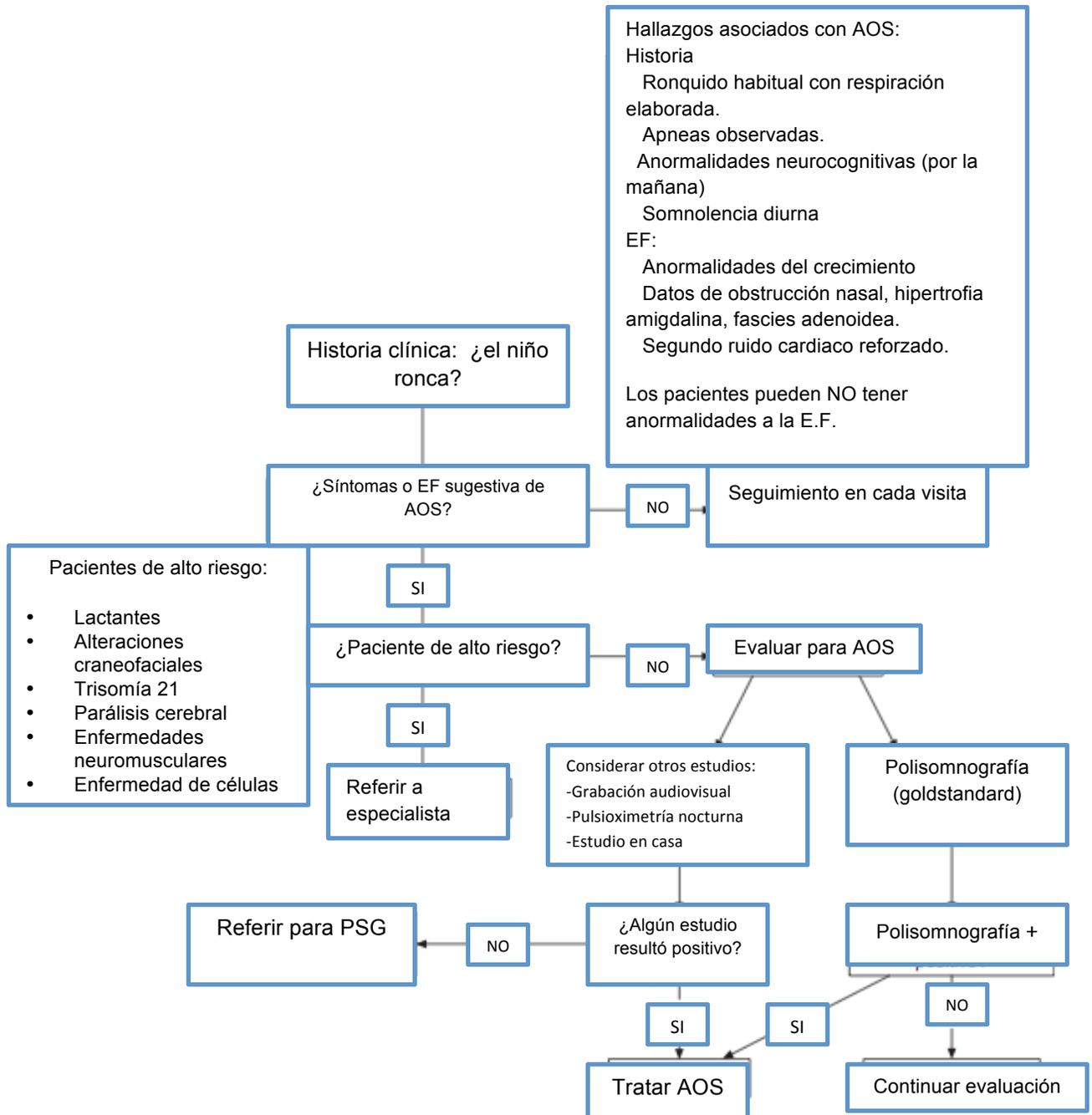
En el **cuadro 3** se describen los datos polisomnográficos en lactantes de término y niños sanos.³⁴

	0-2 meses	5-6 meses	12 meses	3-5 años	10-17 años
Sueño NREM, % TST	40*	65	70	77	83
Sueño REM, % TST	60	35	30	23	17
Índice alertamientos EEG, por hr TST	13.1-19+4.4	6 ± 2.3	6-7 ± 2	6-7 ± 2-3	6-7 ± 2-3
Apnea obstructiva, por h TST	0.6 - 2	0.4 - 1	< 0.5	< 0.1	< 0.1
Frecuencia respiratoria, resp/min	40 ± 6	29 ± 5	24 ± 2	20 ± 1	18 ± 1

EEG: electroencefalograma; TST: tiempo de sueño total; NREM: movimientos oculares lentos; REM: movimientos oculares rápidos. *Incluye sueño indeterminado.

Cuadro 3. Datos polisomnográficos en lactantes de término y niños sanos.

En el siguiente algoritmo, se describen los pasos a seguir ante la sospecha de apnea obstructiva del sueño³⁵:



Epidemiología de los trastornos respiratorios del dormir:

Los ronquidos y la apnea obstructiva son fenómenos frecuentes en adultos y niños, no obstante en niños existen pocos estudios que analicen la prevalencia de ronquidos y apnea del sueño. Corbo y cols.³⁶ estudiaron 1615 niños italianos de 6 a 13 años de edad. Estos autores encontraron una frecuencia de 7.3% de roncadores frecuentes mientras que 8.5% de los niños con infecciones de VAS roncaban.

En un estudio realizado por nuestro grupo de trabajo³⁷⁻³⁸ se estudiaron 2259 niños y adolescentes de 9 a 17 años de edad, provenientes de 50 escuelas privadas y públicas, seleccionadas del área metropolitana de la Ciudad de México. En este estudio encontramos una prevalencia de 7.0% de niños roncadores habituales, es decir que roncaban todas las noches o la mayoría de ellos. Los padres de 20 niños con ronquido habitual refirieron apneas frecuentes observadas durante el sueño, lo que hace una prevalencia de 0.9%. Adicionalmente se encontró una frecuencia de niños con historia de adenoamigdalectomía de 5.2%. Los niños roncadores habituales fueron encontrados asociados significativamente a una mayor frecuencia de somnolencia diurna excesiva, irritabilidad emocional, infecciones frecuentes de de VAS, síntomas respiratorios y asma.

Asma asociada a trastornos del dormir.

Tanto el asma como los trastornos respiratorios del dormir son dos entidades de alta prevalencia en la población, por lo que es de esperarse que ambas enfermedades se encuentren asociadas frecuentemente, aunque se desconoce con exactitud este dato. Se ha descrito que los pacientes con apnea del sueño y asma, mejoran considerablemente de éste último cuando se trata la apnea con CPAP (presión continua positiva de la vía aérea) nasal.²⁶ Por otra parte Lin y Lin³⁹ encontraron que 30% de los pacientes con apnea del sueño eran

hiperreactores bronquiales. Se ha especulado que los ronquidos y la apnea del sueño pueden ser desencadenantes de inflamación de la vía aérea y de hiperreactividad bronquial, pero no existen estudios que hayan demostrado esta asociación. Es posible que la presencia de síntomas nocturnos y la caída de flujos respiratorios pueda estar relacionada o exacerbada en asmáticos roncadores o portadores de apnea del sueño.

El asma es un fenómeno prevalente (5-12%) en la población, causante de morbi-mortalidad en México y en el mundo. Frecuentemente los padres de los niños asmáticos manifiestan mala calidad de sueño; por otro lado, la asociación de asma y SAOS puede relacionarse, con mayor frecuencia, a síntomas nocturnos de asma y caídas de los flujos respiratorios, con el consecuente difícil control del asma. La calidad de sueño en niños asmáticos puede estar relacionada con la gravedad del asma, por lo que podría ser un parámetro que mide el control del mismo.

El **propósito de este estudio** fue conocer la calidad de sueño en niños asmáticos que acuden regularmente a la consulta externa de Neumología pediátrica del INER (Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias). De manera secundaria se determinó la prevalencia de los principales trastornos del dormir y se investigó la asociación entre la gravedad del asma y la presencia de ronquidos y apnea del sueño.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cómo es la calidad de sueño en niños con asma?

JUSTIFICACIÓN

El asma y los trastornos respiratorios del dormir (ronquidos y apnea del sueño) son dos fenómenos frecuentes en la población causantes de morbi-mortalidad en la población infantil en México y en el mundo. Recientemente, se ha descrito una asociación mas frecuente entre estos padecimiento a la esperada por azar. Esta asociación puede relacionarse, con mayor frecuencia de síntomas nocturnos de asma y caída de los flujos respiratorios. El asma es una de las enfermedades crónicas más frecuentes en la infancia. Los niños asmáticos comúnmente sufren de tos nocturna, sibilancias, dificultad para respirar lo cual perturba su sueño. El asma nocturna frecuentemente se asocia con problemas como dificultad para conciliar el sueño, sueño no reparador, dificultad para mantener el sueño, somnolencia diurna y cansancio matutino. Estos problemas no solo ocurren en niños, también en los cuidadores primarios, afectando su actividad diaria. Es importante que las personas asmáticas estén informadas que el asma nocturna está asociada con mayor severidad de los síntomas y mayor mortalidad. Debemos tener en cuenta que diversos mecanismos están asociados con asma nocturna como el proceso inflamatorio, resistencia de la vía aérea, hiperreactividad bronquial (factores circadianos) así como reflujo gastroesofágico (factor no circadiano).

Los datos generados del estudio que se propone pueden ser de interés mundial y podrían ayudar a definir los criterios para identificar a los pacientes en los que se asocian ambos trastornos. La identificación oportuna de estos enfermos podría cambiar la conducta terapéutica orientando a estos pacientes a tratamientos específicos para los ronquidos y la apnea del sueño.

OBJETIVOS

- **OBJETIVO PRINCIPAL**

- Describir la calidad de sueño en niños con asma estable.

- **OBJETIVOS SECUNDARIOS**

- Determinar la prevalencia de los principales trastornos del dormir.
- Investigar la asociación entre la gravedad del asma y la presencia de ronquidos y apnea del sueño.

MATERIAL Y METODOS

El estudio se realizó en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER). El INER es un hospital de tercer nivel de la Secretaría de Salud que atiende enfermos sin acceso a sistemas de seguridad social. Los pacientes que acuden a este Instituto son predominantemente de bajos recursos y pueden ser referidos por médicos generales, especialistas, o pueden también ser espontáneos.

Se incluyeron todos los pacientes de 2 a 12 años con diagnóstico médico de asma, como casos prevalentes, es decir, aquellos niños quienes acudieron a la consulta externa de Neumología Pediátrica durante al menos un año antes de su inclusión. Además, debían haber estado estables, al menos cuatro semanas previas a su inclusión y cuyos padres aceptaron otorgar el consentimiento informado por escrito (**Anexo 1**); se excluyeron pacientes con otras enfermedades pulmonares, enfermedades neuromusculares o sistémicas.

Se trató de un estudio diseñado en dos etapas:

Etapa 1. Encuesta (*Anexo 2*).

En esta etapa se llenó un cuestionario de salud general, síntomas de asma y hábitos de sueño, así como antecedentes generales como son obesidad, antecedentes de hipertrofia amigdalina y enfermedad por reflujo gastroesofágico. El cuestionario fue llenado por el familiar más cercano al paciente, generalmente fue la madre o el padre. Completaron un espirometría (en caso de niños mayores de 6 años). Además se realizó medición de peso y talla de rutina para la espirometría, así como medición de circunferencia de cuello y exploración de orofaringe.

Con base en las preguntas del cuestionario los niños se clasificaron de acuerdo a la gravedad de asma apeándose a los criterios internacionales. Esta se realizó según las preguntas ¿Con que frecuencia su hijo(a) ha presentado silbidos durante los últimos 12 meses?, ¿Con que frecuencia su hijo(a) ha presentado tos durante los últimos 12 meses? y durante los últimos 12 meses, ¿con qué frecuencia su hijo(a) ha presentado accesos de tos o silbidos durante la noche?

Además se realizaron preguntas generales a cerca de:

1. Ambiente en hogar y exposición a mascotas o humo de cigarro.
2. Hábitos de sueño y síntomas.
3. Síntomas al despertar.
4. Síntomas relacionados con asma o con alteraciones de vía aérea superior.

Para la evaluación del asma se incluyeron preguntas relacionadas con el diagnóstico, obtenidas del estudio ISSAC, así como de severidad.

La mayoría de las preguntas fueron contestadas como: nunca, raramente (menos de una vez al mes), ocasionalmente (menos de una vez por semana), frecuentemente (1-2 días por semana), constantemente (3-5 días por semana) o siempre (diario). Para estas preguntas, constantemente y siempre se interpretaron

como "SI".

Se les realizó también un examen físico completo incluyendo peso, talla y revisión de orofaringe. Crecimiento amigdalino se catalogó cuando alcanzaban la úvula o se estaban en contacto una con otra. Aquellos ≥ 6 años realizaron espirometría con test de reversibilidad postbroncodilatador siguiendo los criterios de ATS.

Basándonos en la pregunta ¿qué tan frecuente su niño roncó en los últimos 6 meses?, se clasificaron como **NO roncadores** (nunca o raramente), **roncadores ocasionales** (ocasionalmente o frecuentemente) y **roncadores habituales** (constantemente o siempre).

Todos los niños referidos como roncadores habituales, así como una muestra aleatoria de roncadores ocasionales y no roncadores fueron seleccionados para la segunda parte del estudio.

Se incluyó un diario de síntomas de asma: sibilancias, tos, falta de aire y uso de broncodilatadores de acción corta.

Para las mediciones del PEF (Pico Espiratorio Forzado), se les instruyó tanto a los padres como a los niños para obtener un mínimo de 3 esfuerzos, tanto matutino como nocturno. Se les proporcionó un dispositivo digital a cada uno de los participantes. (Airwatch 001, ENACT Health Management Systems, Mountain View, CA). El valor más alto quedó registrado en el dispositivo, así como en el diario de síntomas del paciente. Se dio seguimiento mediante consultas a las dos semanas, cuando devolvieron los dispositivos y el diario de síntomas.

Etapa 2. Estudios de sueño

Para este estudio se seleccionaron los pacientes con ronquido habitual que completaron dos semanas de seguimiento. Durante este tiempo llenaron un diario de síntomas y una flujometría antes de acostarse y por la mañana después de levantarse (ésta última en niños mayores de 6 años). Dentro de estas dos semanas de seguimiento todos los pacientes incluidos en esta etapa completaron una polisomnografía (PSG) y una oximetría de pulso nocturna (SnoreSat) realizados de manera simultánea.

La selección de pacientes que completaron esta fase fue determinada por el número de pacientes que pudieron estudiarse en el Laboratorio de Sueño, de dos a cuatro pacientes por semana durante aproximadamente 6 meses. El proceso de selección fue como sigue: se seleccionaron dos niños por semana, independientemente de su sexo, que se hayan referido como roncadores habituales. Sin embargo, se dio prioridad a los roncadores habituales con episodios frecuentes de apneas o ahogos durante el sueño, que son los de alta probabilidad de SAOS.

Se realizó una polisomnografía (PSG) durante toda la noche (GRASS model 15 LT-PSG 2A, Chicago, USA). El monitoreo incluyó 4 derivaciones del electroencefalograma (EEG) (C3A2, C4-A1, O1A2 and O2-A1), un oculograma bilateral, electromiograma submentoniano y de los músculos tibiales anteriores, la medida del flujo respiratorio mediante un termopar, ronquido, esfuerzo respiratorio y abdominal mediante pletismografía por inductancia (Respirace, Ambulatory Monitoring Inc. Model 10 900 New York, USA). Saturación de oxígeno por oximetría de pulso y CO₂ nasal espirado (Ohmeda, 4700 Oxicap).

Todos los estudios de PSG fueron supervisados e interpretados por un único observador, el cual desconocía los datos clínicos de los pacientes. Las etapas de sueño fueron reportadas utilizando criterios estándar.⁴⁰

Un evento de apnea se definió como la ausencia de flujo aéreo (completa) con una duración equivalente a dos respiraciones. La hipopnea se definió como

una reducción >50%, con una duración equivalente a 2 respiraciones, en los movimientos toracoabdominales en la pletismografía por inductancia tanto abdominal o torácica con una reducción en la saturación de oxígeno >4% o un alertamiento de 3 segundos.

El índice de apnea-hipopnea de la PSG fue calculado como el número total de apneas e hipopneas dividido entre el total de horas de sueño.

Cuestionario de hábitos de sueño y asma (*Anexo 2*)

Todos los pacientes llenaron un cuestionario, diseñado para auto-aplicación. Este cuestionario explora salud general, hábitos de sueño, ronquidos y síntomas de asma. El cuestionario se construyó en parte a partir de uno previamente estandarizado de asma (ISAAC) y uno de hábitos de sueño y ronquidos.⁴⁴ Al momento de la inclusión de los enfermos al estudio completaron un espirometría que fue considerada como basal, sólo en caso de niños mayores de 6 años.

Diario de síntomas y flujometría (*Anexo 2*)

Este diario registra los principales síntomas diurnos y nocturnos de asma y el uso de medicamentos durante las dos semanas previas a la fecha que se realizó el estudio de sueño.

La flujometría fue registrada dos veces al día con un flujómetro digital que graba los registros obtenidos y la información es más confiable (niños mayores de 6 años). Las mediciones se realizaron antes de acostarse y al levantarse por la mañana durante un período de dos semanas en torno a la PSG.

Estudios de sueño

Los estudios de sueño o PSG se realizaron en el Laboratorio de Sueño del INER siguiendo las recomendaciones establecidas.⁴¹ Se monitorizaron el electroencefalograma (EEG) (derivaciones C3A2, C4A1, O1A2 y O2A1), electro-oculograma (EOG), y electromiograma (EMG) submentoniano de superficie. Estas variables se usan para determinar los diferentes estadios de sueño. La respiración de nariz y boca se detectó por medio de puntas nasales conectadas a un transductor de presión y los movimientos respiratorios de tórax y abdomen se registraron por Pletismografía por inductancia (Respirace®). Adicionalmente se colocó un micrófono adherido al manubrio esternal para detectar la presencia de ronquidos, y los electrodos necesarios para electrocardiograma (ECG) y EMG de superficie de los músculos tibiales anteriores para detectar la presencia de movimientos periódicos durante el sueño. El monitoreo respiratorio se completa por oximetría con un oxímetro-capnógrafo (Ohmeda, 4700 oxicap).

La instrumentación de los pacientes se inició a las 21:00horas y requirió por lo general de alrededor de 40-60 minutos por lo que la luz fue apagada y el registro inició alrededor de las 22:00 horas y terminó por la mañana. Los pacientes fueron visualizados frecuentemente por circuito cerrado de televisión. Todas las variables medidas fueron amplificadas y grabadas en un polisomnógrafo digital de al menos 18 canales (Gama, Grass).

PACIENTES Y METODOS

El estudio se realizó en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, INER. El INER es un hospital de tercer nivel de la Secretaría de Salud que atiende enfermos sin acceso a sistemas de seguridad social. Los pacientes que acuden a este instituto son predominantemente de bajos recursos y pueden ser referidos por médicos generales, otros especialistas, o puede también ser espontáneos.

Se incluirán todos los pacientes de 2 a 13 años como casos prevalentes (no casos nuevos) que acudan hayan acudido a la consulta externa de Neumopediatría durante al menos un año antes de su inclusión

Se trata de un estudio transversal para determinar la prevalencia de trastornos respiratorios del dormir en niños asmáticos. Se llenará un cuestionario de salud general, síntomas de asma y hábitos de sueño, así como antecedentes generales como son obesidad, antecedentes de hipertrofia amigdalina, ERGE. Será llenado por el familiar más cercano al paciente, que generalmente es la madre o el padre. También se les clasificará de acuerdo a la gravedad del asma y completarán una espirometría (en caso de niños mayores de 6 años). Además de la medición de peso y talla de rutina para la espirometría completarán medición de la circunferencia de cuello y exploración de orofaringe.

Criterios de inclusión

1. Paciente con diagnóstico establecido de asma visto en la Consulta de Neumopediatría del INER.
2. Pacientes estables al menos las cuatro semanas previas al inicio del estudio.
3. Residentes del área metropolitana de la ciudad de México (etapas 2 y 3).
4. Pacientes cuyos familiares acepten dar consentimiento informado por escrito.

Criterios de exclusión

1. Pacientes con enfermedades cardiovasculares o sistémicas graves o no controladas.
2. Pacientes que cursen con crisis asmática en ese momento.
3. Pacientes menores de 2 años de edad y mayores de 13 años
4. Pacientes con malformaciones craneofaciales y/o síndromes genéticos.

Criterios de eliminación

1. Aquellos seleccionados para la segunda etapa que no completen el estudio de respiración nocturna.
2. Pacientes que sufran alguna agudización de su asma durante el estudio

Análisis de los registros

Los estadios de sueño fueron clasificados en los registros digitales por medio de un técnico experimentado, siguiendo los criterios estándar.⁴¹ Se calculó el tiempo total de registro (TTR), el tiempo total en cama (TIB), el tiempo total de sueño (TTS) y la distribución del TTS en los diferentes estadios de sueño, expresada como porcentaje.

Los parámetros usados para medir la calidad de sueño fueron: la distribución de los estados de sueño, la eficiencia de sueño (TTS/TIB), el número de cambios de estadios de sueño, la latencia a sueño, la latencia a sueño de movimientos oculares rápidos (sueño MOR), el tiempo de despierto después de haber iniciado sueño (TWAOS), y el número de despertares (activaciones del EEG y EMG mentoniano por al menos 1.5 segundos) por noche y por hora de sueño. Este último dato se considera un índice de fragmentación del sueño.

Las anomalías respiratorias se clasificaron en:

a) apneas, definidas como la ausencia de flujo aéreo (detectado por los termopares y el micrófono) por más de 2 ciclos respiratorios.

b) Hipopneas, con disminución del flujo aéreo y/o de los movimientos respiratorios a menos del 50% del basal, acompañadas de caídas en la SaO₂ mayores al 3%. Se contabilizó el número de total de desaturaciones, definidas como la disminución de la SaO₂ en más del 3% con respecto a la basal del mismo estadio de sueño (SaO₂ promedio en los dos minutos previos). El índice de apnea/hipopnea (IAH) se calculó como un promedio de estos eventos por hora de

sueño.

Se determinó si existe alguna asociación entre la severidad del asma con los hábitos de sueño y las variables polisomnográficas. Para ello se dicotomizaron las respuestas del cuestionario de hábitos de sueño en afirmativo o negativo, posteriormente se calculó el porcentaje de afirmaciones para cada grupo de gravedad del asma; para las variables polisomnográficas se determinó la mediana para cada grupo de gravedad del asma. Para valorar las diferencias entre los distintos grupos de gravedad del asma se aplicó la prueba de Kruskal-Wallis para muestras no paramétricas, aquellos valores de $p < 0.05$ fueron considerados con significancia estadística.

DEFINICIONES OPERACIONALES

Los pacientes con asma serán separados por grupos de acuerdo a la severidad del asma, según los criterios de la ATS:

Asma leve intermitente: Con síntomas respiratorios igual o menos de dos veces por semana; asintomáticos entre exacerbaciones; con exacerbaciones breves (de horas a pocos días) y de intensidad variable; síntomas nocturnos dos o menos veces al mes. Funcionalmente se encontrarán con FEV1 mayor o igual al 80% del predicho basal y la variabilidad del PEF es menor al 20%.

Asma leve persistente: Con síntomas más de dos veces a la semana, pero menos de una vez al día; las exacerbaciones pueden afectar las actividades diarias; los síntomas nocturnos son más de dos veces al mes. Funcionalmente, el FEV1 es mayor o igual al 80% y la variabilidad del PEF es de 20-30%.

Asma moderada persistente: Existen síntomas diariamente, uso de β 2-adrenérgico inhalado de acción rápida; las exacerbaciones afectan las actividades diarias; las exacerbaciones pueden ser dos o más veces a la semana y pueden durar días. Los síntomas nocturnos son más de una vez a la semana. El FEV1 es menor al 80%, pero mayor al 60%. La variabilidad del PEF es mayor al 30%.

Asma grave persistente: Existen síntomas continuos, actividad física limitada, exacerbaciones frecuentes, síntomas nocturnos frecuentes, el FEV1 es menor al 60% y la variabilidad del PEF es mayor al 30%.

Asma nocturna: Se clasificarán a todos los asmáticos como asmáticos nocturnos cuando tengan síntomas como tos, disnea y sibilancias al menos una noche a la semana.

Los roncadore se clasificarán de acuerdo a los datos obtenidos por los cuestionarios de la siguiente manera:

No roncadore: Aquellos que refieran que nunca roncan o roncan menos de una vez al mes.

Roncadore ocasionale: Aquellos que ronquen en promedio tres o menos días a la semana.

Roncadore habituale: Si se conocen como que roncan 4 o más días a la semana.

Apnea del sueño: si se presentan eventos respiratorios en número mayor a 1 apnea o hipopnea en PSG por hora de sueño.

ASPECTOS ÉTICOS

El estudio se realizó por participación voluntaria de los enfermos. Todos los estudios realizados en los pacientes no tienen ningún riesgo ni costo extra para ellos. El estudio de sueño incluyendo la PSG es un poco incómodo e implica dormir una noche en el hospital, pero tampoco tiene riesgo alguno. El proyecto fue evaluado por el Comité de Bioética del INER y todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito por cada etapa en la que participen. La Clínica de Sueño del INER, cuenta con toda la infraestructura y experiencia clínica y en investigación necesaria para realizar el protocolo de estudio en los enfermos.

ANALISIS DE DATOS

Se determinó si existe alguna asociación entre severidad del asma (síntomas y variabilidad en PEF) o asma nocturna con ronquidos o apnea del sueño con sus diferentes definiciones; para ello se utilizaron coeficientes de correlación intraclase o pruebas de χ^2 .

Se obtuvieron los valores promedio de SaO₂ y fueron clasificados para los periodos en los que haya o no ronquidos y la posición corporal (supina o lateral). Estos valores fueron comparados por análisis de varianza de una sola vía. Aquellos valores de $p < 0.05$ fueron considerados con significancia estadística. Finalmente, se realizó un análisis multivariado para determinar que variables clínicas, de función respiratoria o del estudio de sueño fueron predictoras apnea o ronquido en asmáticos.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio un total de 457 niños con asma fueron atendidos en el servicio de neumología pediátrica. Sin embargo solo 239 niños cumplieron los criterios de inclusión. Dieciseis niños se negaron a participar y uno se excluyó por enfermedad concomitante.

Se reclutaron un total de 222 niños que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión, además firmaron el consentimiento informado. La edad promedio fue de 7 años, 133 del sexo masculino (60%) y 89 del sexo femenino (40%). Un 34% fueron preescolares y el 66% escolares. La **tabla 1** muestra las características generales de la población de estudio.

Tabla 1. Características generales

Parámetro	Niñas	Niños	Todos
N	89	133	222
Edad	7.0±2.7	6.8±2.9	6.9±2.8
≥6 años. %	59 (66.3%)	88 (66.2%)	147 (66.2%)
Peso, kg	29.2±12.1	28.2±11.4	28.6±11.7
Estatura, cm	124.3±17.7	122.1±18.8	123.0±18.4
Índice de masa corporal, kg/m²	18.1±3.1	18.1±3.0	18.1±3.1
Cuello, cm	28.1±2.9	28.5±2.6	28.4±2.7

La **tabla 2** muestra la distribución de los niños de acuerdo a la gravedad del asma, la mayor proporción de los niños (62%) fueron clasificados con asma moderada persistente.

Tabla 2. Distribución de los niños según la gravedad del asma, N=222

Grado de gravedad del asma	ALI	ALP	AMP	AGP
n= 222	28 (13%)	35 (15%)	<u>137 (62%)</u>	22 (10%)

Se reportó ronquido habitual en 37 niños (16.7%) y ronquido ocasional en 74 (34.2%). En doce niños (5.4%) con ronquido habitual también se reportaron apneas presenciadas (**Tabla 3**).

Tabla 3. Trastornos respiratorios del dormir asociados.

Parámetro	Niñas	Niños	Total
N	89	133	222
No roncadores, %	46.1	51.1	49.1
Roncadores ocasionales, %	40.4	30.1	34.2
Roncadores habituales, %	13.5	18.8	16.7
Apneas observadas, %	10.1	9.8	9.9
Despertar con ahogos, %	9.0	4.5	6.3
RH + Apneas observadas, %	5.6	5.3	5.4
RH + despertar con ahogos, %	5.6	2.3	3.6
<u>RH + apneas o ahogos, %</u>	<u>6.7</u>	<u>6.0</u>	<u>6.3</u>

No hubo diferencias significativas entre niñas y niños en la prevalencia del ronquido y las características generales (**Tabla 4**).

Tabla 4. Características generales de niños con y sin ronquido habitual.

Parámetro	No-RH	RH	p
N	185	37	
Género (M/F)	108/77	25/12	NS
Edad (años)	6.9±2.8	6.8±2.6	NS
Peso, kg	28.7±11.6	27.9±12.5	NS

Estatura, cm	123.0±18.5	123.0±18.0	NS
Indice de masa corporal kg/m²	18.2±3.1	17.6±2.9	NS
Cuello, cm	28.4±2.8	28.0±2.3	NS
Amígdalas crecidas (GIII y IV), %	6.5	21.6	0.003
Tabaquismo prenatal	5.4	10.8	NS
Hacinamiento (>3 personas/cuarto)	19.5	16.2	NS
Gato en casa	9.2	16.2	NS
Perro en casa	40.0	45.9	NS
Palomas o pájaros en casa	24.9	13.5	NS
Algún animal	54.1	54.1	NS
Tabaquismo pasivo	20.5	32.4	NS

Las principales diferencias entre niños con y sin ronquido habitual (RH) se sintetizan en la **tabla 5, 6, 7 y 8**. Los niños con RH se asociaron altamente con asma grave, apneas presenciadas, jadeo durante el sueño, sueño no reparador, irritabilidad matutina, respiración oral, despertares con ahogos, amígdalas grandes (valores de $p < 0.001$ y < 0.01). Sin embargo, posterior a un análisis multivariado, los predictores independientes de RH fueron respiración oral (OR:10.7, 95%IC:4.2-26.9), asma grave persistente (OR: 8.6, 95%CI: 1.29-57.7), apneas presenciadas (OR: 5.5, 95%CI: 1.7-17.7), y amígdalas crecidas (OR: 5.4, 95%CI:1.5-19.1).

Tabla 5. Hábitos de sueño en niños con y sin ronquido habitual.

Parámetro	No-RH	RH	p
Horas de sueño, h.	9.7±1.0	9.5±0.9	NS
Dificultad para dormirse, %	10.3	24.3	0.019
Dificultad para levantarse, %	9.7	27.0	0.004
Siesta	9.7	10.8	NS
Apneas observadas	5.4	32.4	<0.001
Respira como ahogándose	3.2	21.6	<0.001
Vigilancia nocturna paterna	11.4	27.0	0.12
Regular o mala calidad de sueño	49.7	78.4	0.001
Enuresis	12.4	10.8	NS
Se levanta cansado	46.5	62.2	0.082
Irritabilidad matutina	19.5	45.9	0.001
Se duerme en clases	3.8	10.8	0.72
Somnolencia diurna 5/10	18.4	16.2	NS
Fatiga diurna 5/10	22.2	24.3	NS
Irritabilidad 5/10	23.2	40.5	0.029

Tabla 6. Historia de salud previa en niños con y sin ronquido habitual.

Parámetro	No-RH	RH	p
Historia de amígdalas grandes	35.7	45.9	NS
Historia de otitis	22.2	29.7	NS
Historia de bronquitis	36.8	29.7	NS
Historia de bajo peso	21.6	27.0	NS
Historia de catarrros alérgicos	50.3	54.1	NS
Historia de neumonía previa	23.8	27.0	NS
Historia de obesidad	13.5	8.1	NS
Amigdalectomía previa	10.3	5.4	NS
Historia de reflujo	25.4	35.1	NS
Historia de hiperactividad	11.4	2.7	NS

Tabla 7. Síntomas de asma en niños con y sin ronquido habitual.

Parámetro	No-RH	RH	p
Dx previo de asma	100	100	NS
Crisis de silbidos, último año	81.1	75.7	NS
Sibilancias con el ejercicio	46.2	59.5	NS
Silbidos severos, dif. hablar	21.6	27.0	NS
Tos crónica y flema	78.9	91.9	0.066

Tos de mas de tres meses	26.5	43.2	0.041
Síntomas nocturnos (>3 noches)	9.2	18.9	0.082
Asma Intermitente	31.4	13.5	0.028
Asma leve	33.0	29.7	NS
Asma moderada	34.6	40.5	NS
Asma grave	1.1	16.2	<0.001
Asma Score	6.0±3.9	7.8±3.8	0.013

Tabla 8. Síntomas de vías aéreas superiores en niños con y sin ronquido habitual.

Parámetro	No-RH	RH	p
Respiración oral diurna	12.4	51.4	<0.001
Respiración oral nocturna	15.7	73.0	<0.001
Respiración oral diurna o nocturna	18.4	75.7	<0.001
Catarro habitual	13.5	24.6	0.096
Prurito nasal	23.8	56.8	<0.001
Infecciones de VAS por año con antibiótico	5.8±8.1	6.1±5.7	NS
≥ 4 infecciones por año	6.16	70.3	NS

Un total de 25 (67.6%) de los 37 niños con RH aceptaron participar en el periodo de seguimiento y en el estudio de sueño.

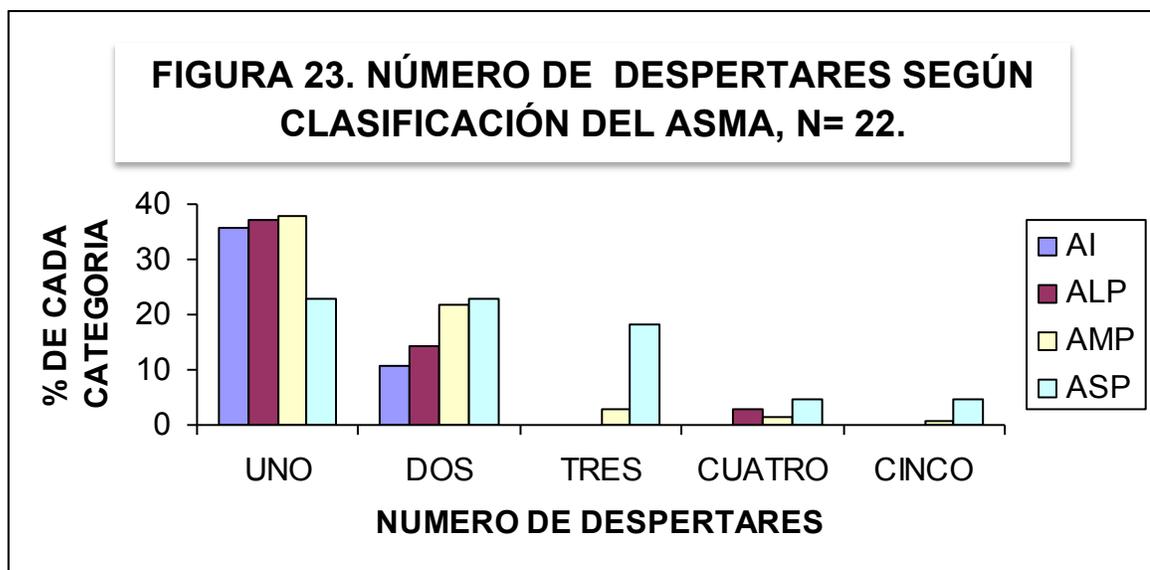
El **cuadro 5** muestra los síntomas de sueño en los cuatro grupos de gravedad del asma, se reporta una tendencia de mayor dificultad para dormirse y levantarse con una proporción que aumenta conforme es mayor la severidad del asma. Se les preguntó a los padres cuantas veces despierta en promedio su hijo (a) por noche y el máximo número de despertares por noche reportado fue de 6, al analizar un punto de corte de 3 despertares por noche se encontró que ninguno de los niños con AI despierta al menos 3 veces por noche, lo que sí se reportó en el resto de los grupos con mayor proporción según aumenta la gravedad del asma. A mayor gravedad del asma, los padres reportaron mayor resistencia para levantarse ($p=0.02$), peor calidad de sueño ($p=0.0002$), mas despertares ($p=0.009$) e irritabilidad diurna ($p=0.002$). La descripción de variables polisomnográficas denota incremento del tiempo de vigilia después de iniciado sueño y un índice de apneas/hipopneas anormal.

La **figura 23** muestra como los niños que despiertan en mayor número de ocasiones (4 ó 5 veces) pertenecen a los grupos de AMP y ASP.

Cuadro 5. Síntomas de sueño según la clasificación del asma, N=222

GRAVEDAD DEL ASMA	AI n= 28	ALP n= 35	AMP n= 137	AGP n= 22	Kruskal-Wallis
DIFICULTAD PARA DORMIRSE	2 (7.2%)	4 (11.5%)	18 (12.4%)	4 (18.18%)	P= 0.6935
DIFICULTAD PARA LEVANTARSE	3 (10.7%)	2 (5.72%)	16 (11.67%)	7 (31.8%)	P= 0.0289

MALA CALIDAD DE SUEÑO	0	0	3 (2.2%)	3 (13.64%)	P= 0.0002
NÚMERO DE DESPERTARES > 0 = 3	0	1 (2.8%)	7 (5.1%)	6 (27.2%)	P= 0.0097
SE DUERME EN CLASES	1 (3.57%)	0	9 (6.57%)	1 (4.55%)	P= 0.7097
SOMNOLENCIA DIURNA	3 (10.7%)	6 (17.15%)	25 (18.25%)	6 (21.28%)	P= 0.5126
FATIGA	4 (14.28%)	7 (20%)	25 (18.25%)	6 (21.28%)	P= 0.0032
IRRITABILIDAD DIURNA	6 (21.43%)	6 (17.42%)	33 (21.08%)	13 (59%)	P= 0.0024



De igual manera incrementa el porcentaje de los niños que duermen en clases, somnolencia diurna, fatiga e irritabilidad de día conforme incrementa la severidad del asma (**Cuadro 5**).

Se determinó la prevalencia de trastornos respiratorios del sueño según el cuestionario de síntomas, se encontró que 20.2% de los niños son roncadore habituales y se estimó una prevalencia de apnea de 6.2%.

La mayoría de los pacientes admitió una buena calidad de sueño; solo 6 que tienen AMP y ASP reportaron mala calidad, sin embargo esto fue estadísticamente significativo.

Se reclutaron 45 niños (20.2%) considerados por sus padres como roncadore habituales. A este subgrupo se le realizó espirometría, diario de síntomas de asma y flujometría durante dos semanas. Con estos datos se ajustó la clasificación con base en la gravedad del asma y se les realizó polisomnografía estándar nocturna. De estos niños 16 fueron clasificados con AI, 12 con ALP, 12 con AMP y 6 con ASP.

Las variables polisomnográficas expresadas como la media de cada grupo y en porcentaje del total son reportadas en el **cuadro 7**. No se observan diferencias en la eficiencia de sueño, cambios de etapa de sueño y latencia a sueño MOR, como tampoco hay diferencia en la arquitectura del sueño entre los distintos grupos de severidad del asma. La latencia a sueño parece disminuir conforme incrementa la severidad del asma, y el tiempo de vigilia después de haber iniciado sueño parece aumentar en los niños con asma grave; sin embargo al aplicar prueba estadística de Kruskal-Wallis no se encontró significancia en estas observaciones.

Cuadro 7. Datos polisomnográficos de calidad de sueño según la clasificación del asma, N= 45

GRAVEDAD DEL ASMA	AI	ALP	AMP	AGP
	n= 16	n= 12	n= 11	n= 6
EFICIENCIA DE SUEÑO EN %	92.5	93	93	92.5
	(61-98)	(73-99)	(74-98)	(78-79)

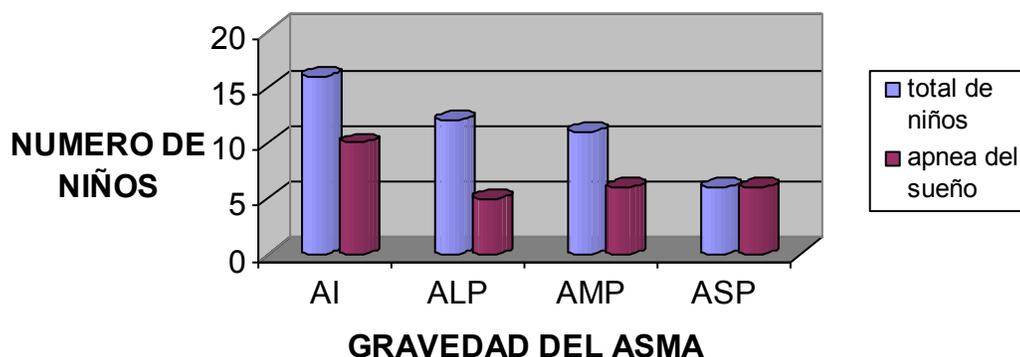
(TST/TIB)				
CAMBIOS DE ETAPA DE SUEÑO	110	111	96	103
	(49-158)	(74-127)	(81-159)	(66-136)
LATENCIA A SUEÑO	10	13	9	4
minutos	(0-70)	(0-78)	(0-125)	(1-45)
LATENCIA A SUEÑO MOR	162	159	165	148
minutos	(112-441)	(72-416)	(72-459)	(18-227)
TIEMPO DE DESPIERTO DESPUES DE INICIADO SUEÑO (TWAOS)	21	18	27	39
minutos	(0-143.5)	(5-115)	(5-144)	(10-104)
ETAPA 1	7.65	5.7	4.4	8.5
(% DEL TST)	(1-16)	(2-11)	(3-18)	(3-24)
ETAPA 2	52.4	48.35	53.3	47.3
(% DEL TST)	(33-58)	(44-59)	(24-53)	(43-56)
ETAPA 3	7.1	6.8	9.5	5.9
(% DEL TST)	(4-10)	(4-12)	(6-16)	(2-10)
ETAPA 4	16	21.1	20.9	20.1
(% DEL TST)	(8.2-25.1)	(10.7-25.4)	(10.6-36.2)	(7.8-23.5)
SUEÑO MOR	16.4	16.9	13.9	15.6
(% DEL TST)	(1.6-19.1)	(3.8-24.4)	(7.8-25.2)	(11.3-22)
INDICE DE ALERTAMIENTOS (NUMERO/HORA)	3.7	6.2	5.3	4.4
	(1-10)	(0.4-13)	(1-17)	(3-6)

Se analizaron además las variables respiratorias de la polisomnografía (**cuadro 8**). No se observan diferencias en los valores reportados de saturación arterial de oxígeno (SaO₂) promedio, ni en el tiempo de SaO₂ 90-99%, 80-89% y 70-79%. Por otro lado, tomando un punto de corte de ≥ 1 en el índice de apneas/hipopneas para el diagnóstico de apnea obstructiva del sueño, se encontró esta patología en el 60% de los niños roncadores habituales a los que se les realizó polisomnografía. Al separarlos en grupos se observa mayor proporción conforma incrementa la severidad del asma (**figura 24**), pero no se demostró significancia estadística con la prueba de Kruskal-Wallis.

Cuadro 8. Variables respiratorias según la clasificación del asma, N=45

GRAVEDAD DEL ASMA	AI n =16	ALP n =12	AMP n =11	ASP n =6
IAH TOTAL	2.8 (0.4-14)	2.5 (1-13.1)	2.3 (0.8-16.7)	3.15 (1.6-8.5)
(EVENTOS POR HORA)				
SaO₂ (%) PROMEDIO	90.5 (85.4-94)	91.25 (76.4-95.4)	92.5 (91.1-93.9)	91.25 (81.5-94.5)
MINUTOS DE SaO₂ POR DEBAJO DE 90%	413.4 (0-530)	408 (232-518)	516 (361-554)	478 (399-499)
MINUTOS DE SaO₂ POR DEBAJO DE 80%	47 (0-297)	103 (2-241)	8 (0-51)	22 (0-118)
MINUTOS DE SaO₂ POR DEBAJO DE 70%	0 (0-9)	1 (0-77)	0 (0-22)	0 (0-1)
IAH > Ó = 1	10 (62.5%)	5 (41.6%)	6 (54.5%)	6 (100%)

**FIGURA 24. APNEA DEL SUEÑO POR
POLISOMNOGRAFÍA, N= 45**



DISCUSION

Este estudio fue realizado en pacientes de la consulta externa de Neumología pediátrica del INER con el diagnóstico médico de asma. Nuestra institución atiende prioritariamente los casos de asma moderada a grave y/o de difícil control, son niños asmáticos que están recibiendo medicamentos para control de su enfermedad. Esto puede no representar las características del comportamiento del asma en la población general. Durante el reclutamiento y petición de consentimiento informado a los padres se reconoció que aquellos más ansiosos o los que consideraban un sueño alterado de sus hijos eran más adeptos a la participación; lo anterior puede sesgar la información para un mayor reporte de síntomas que lo esperado en toda la población. Una fortaleza de este estudio es que, al clasificar a los pacientes según los síntomas respiratorios reportados por los padres, hay una representación adecuada de los diferentes grados de severidad del asma, por lo que creemos que dan una visión de cómo se comporta el sueño de estos niños asmáticos, al menos en etapa estable.

Según los resultados reportados con el cuestionario estandarizado de síntomas, se encontró que al incrementar la gravedad del asma aumenta la resistencia para levantarse de la cama en la mañana, mala calidad del sueño y

mayor número de despertares; no existe un índice claramente reconocido que defina lo que es la calidad de sueño; diferentes series usan diferentes índices, sin embargo, por la consolidación de las diferentes etapas de sueño en la infancia, lo esperado es que no exista dificultad para levantarse, y mucho menos con irritabilidad.

Es importante hacer notar que los padres generalmente relacionan los despertares y la mala calidad de sueño con la presencia de síntomas respiratorios nocturnos como los accesos de tos. Se ha encontrado en estudios previos que la presencia de síntomas respiratorios reportados por los padres sobre sus niños es generalmente acertada, sin embargo esto no significa necesariamente que su sueño esté alterado. En el estudio de Fuller y col.⁴² se realizó videograbación nocturna en el hogar de niños asmáticos, posteriormente se clasificó el sueño según los estados de Anders⁴³ y su relación con los accesos de tos. Se encontró que el 40% de los accesos de tos ocurrieron en el estado de despierto, mientras que el 60% ocurrieron en estado de sueño quieto (que corresponde al sueño sin movimientos oculares rápidos o sueño no MOR) y más frecuentemente en el estado de sueño activo (sueño de MOR). La relación entre los accesos de tos y los estados de sueño activo y vigilia, aunque estadísticamente significativa, fue muy débil. Esto sugiere que la tos no induce los estados de sueño inquieto o vigilia. Una manera adecuada de corroborar lo anterior es la realización de polisomnografía mientras se califican simultáneamente los accesos de tos y su relación con los estados de sueño. Por otro lado, una manera indirecta de medir la mala calidad de sueño es la presencia de somnolencia diurna, sin embargo ya se ha visto que los niños, a diferencia de los adultos, generalmente no presentan somnolencia diurna en presencia de patologías que alteran gravemente el sueño como la apnea obstructiva del sueño. Aún así, en este estudio se encontró que la somnolencia y la irritabilidad durante el día aumentan con la gravedad del asma. Se reporta de la misma manera mayor fatiga relacionada con la gravedad del asma, sin embargo esta puede estar más en relación con la disnea secundaria al asma *per se* que como un síntoma resultante de mala calidad del sueño.

Se determinó la prevalencia en el total de niños de ronquido habitual y probable apnea del sueño según el cuestionario, encontrándose de 20.2% y 6.2% respectivamente. En estudios previos realizados por nuestro grupo de trabajo³⁶⁻³⁷ encontramos una prevalencia de 7.0% de niños roncadores habituales, es decir que roncan todas las noches o la mayoría de ellas; además encontramos una prevalencia de apnea del sueño de 1.9% en niños de 6 meses a 6 años, y de 0.9% en escolares y adolescentes de 9 a 17 años. Aunque las edades no son equiparables, nuestros hallazgos actuales sugieren que las prevalencias de ronquido habitual y apnea del sueño están incrementadas en niños asmáticos. Se ha encontrado que ambas enfermedades se encuentran asociadas frecuentemente y se relacionan con la gravedad; se cree que los ronquidos y los episodios de apneas pueden ser desencadenantes de inflamación de la vía aérea y de hiperreactividad bronquial; lo que explicaría la exacerbación de síntomas nocturnos y la caída de flujos respiratorios en asmáticos roncadores o portadores de apnea del sueño.

Se decidió realizar polisomnografía de noche completa en 45 pacientes asmáticos con la finalidad principal de conocer la calidad del sueño, se escogieron aquellos considerados como roncadores habituales debido a la posibilidad de que cursaran con apnea del sueño y para darles prioridad en el diagnóstico y tratamiento. Se han realizado previamente estudios de sueño en niños asmáticos sin control de su enfermedad, Stores y col.⁴⁴ reportaron que el sueño de niños con asma muestra una alta frecuencia de fragmentación, con despertares breves y prolongados que producen una baja eficiencia de sueño, sin embargo, la arquitectura de sueño no se modifica.

En nuestros resultados encontramos una eficiencia de sueño adecuada, en promedio de 92.5% y una arquitectura de sueño normal, ambas sin diferencias según los distintos grados de severidad del asma, lo cual concuerda con estudios previos.²⁰⁻²¹ Parece haber una latencia a sueño cada vez más corta, así como un tiempo de vigilia después de haber iniciado sueño en aumento conforme es mayor la severidad del asma, sin embargo no hay significancia estadística. Una

explicación de la latencia de sueño más corta puede ser el déficit acumulado de sueño de manera crónica y que en el caso de los niños asmáticos puede ser secundaria a la fragmentación del sueño. Llama la atención que no encontramos aumento en el número de alertamientos, en promedio fue 4.5 por noche sin relación con la severidad del asma, sin embargo el tiempo de despierto después de haber iniciado sueño si incrementa con la severidad del asma. Esto indica que aunque los despertares no son mayores, si permanecen más tiempo despiertos con cada uno de ellos.

El análisis de las variables respiratorias de la polisomnografía muestra que no hay alteraciones en la oxigenación nocturna de los niños asmáticos, pues ésta se mantiene en promedio normal incluso en los pacientes con asma grave. Al analizar la relación de pacientes con diagnóstico de apnea obstructiva del sueño con un punto de corte de ≥ 1 en el índice de apneas hipopneas (como lo muestra la *figura 24*), encontramos que el porcentaje incrementa en relación a la gravedad del asma; es decir, los pacientes con mayor gravedad del asma tiene más riesgo de apnea obstructiva del sueño; sin embargo este hallazgo tampoco fue corroborado estadísticamente.

La hipoxemia en el asma nocturno ha sido bien documentada en adultos y niños asmáticos. Caterrall y asociados ⁷ demostraron que los adultos asmáticos estables tienen caídas más frecuentes y mayores en la SaO₂ que lo adultos sanos pareados para la edad. La mayoría de los episodios de hipoxemia ocurrieron en sueño MOR y estuvieron asociados con hipopneas o apneas. Tabachnik y asociados⁴⁵ estudiaron los movimientos de la pared torácica y el patrón de la respiración, así como las etapas del sueño y la SaO₂ en 8 niños asmáticos en quienes se suspendió el tratamiento con broncodilatadores 12 horas previas al inicio del estudio de sueño. Los autores utilizaron pletismografía respiratoria por inductancia y electromiografía de superficie. Durante el sueño MOR observaron una disminución en la velocidad del flujo inspiratorio y una disminución en la actividad de EMG intercostal, así como un movimiento paradójico hacia adentro de la caja costal; la SaO₂ mínima fue encontrada durante el sueño MOR. El universo

de trabajo de nuestro estudio incluyó pacientes que estaban recibiendo tratamiento de control del asma, incluso medicamentos de rescate durante el día en caso de exacerbaciones; se sabe que el adecuado control del asma durante el día se refleja también en un adecuado control de éste durante la noche, esto podría explicar el hecho de no encontrar hipoxemia nocturna en nuestros pacientes. Por otro lado, aunque un buen porcentaje de pacientes presentaron un IAH ≥ 1 , el promedio de todos los niños fue un IAH de 4.8, valor que cae dentro de rangos leves; lo que explicaría el porqué no hay mayores caídas en la SaO₂

CONCLUSIONES

- La gravedad del asma afecta la calidad de sueño referida por los padres.
- Los niños con asma grave aumentan el tiempo de vigilia después de haberse dormido, y tienen una latencia anormalmente corta a sueño.
- La saturación de oxígeno durante el dormir no se modifica con la gravedad del asma.
- Los niños asmáticos tienen una elevada prevalencia de ronquido habitual y apnea del sueño.

ABREVIATURAS

AI: asma intermitente

ALP: asma leve persistente

AMP: asma moderado persistente

AGP: asma grave persistente

TST: tiempo total de sueño

TIB: tiempo total en cama

SMOR: sueño de movimientos oculares rápidos. Expresadas como la media de cada categoría y rango.

SaO₂: saturación arterial de oxígeno

IAH: índice de apneas/hipopneas.

CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO

Estudio: Asma y sueño en niños. Etapa I

La finalidad de esta carta es informarle el objetivo de este proyecto de investigación y solicitarle su consentimiento por escrito de que acepta participar voluntariamente en el estudio. Tómese el tiempo necesario para leerlo y comprenderlo, si después de ello tiene preguntas o desea más información no dude en solicitarla.

El presente estudio se trata de un trabajo de investigación el cual tiene como finalidad determinar como duermen los niños que sufren asma.

El estudio consiste en llenar un cuestionario de síntomas y un examen físico, realizado por un médico, que solo incluye medición peso, talla, y exploración de la garganta con un abatelenguas.

Participar en esta encuesta no tiene costo extra. Los resultados servirán para conocer más acerca de como duermen los niños que sufren asma. Toda la información que obtengamos es confidencial, sin embargo, aparecerá publicada en una revista médica, pero su nombre no se divulgará.

Su participación es voluntaria, si se rehúsa no habrá ninguna consecuencia y se seguirá atendiendo como cualquier otro paciente. Si tiene alguna duda relacionada al proyecto o requiere de mayor información puede comunicarse con cualquiera de los doctores responsables del proyecto: Dr. Jorge Salas, tel. 5665 0193 o Dr. Juan Carlos Vázquez, tel. 666 8640.

Fecha: _____

Nombre y firma (padre o tutor): _____

REFERENCIAS

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2014 (Update). FitzGerald M, Chair, Barnes P, Barnes N, Bateman E, Becker A, DeJongste J, Drazen J, Lemanske R, O'Byrne P, Ohta K, Pedersen S, Pizzichini E, Reddel H, Sullivan S, Wenzel S. Global Initiative for Asthma 2014.
2. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:1217-1239.
3. Piedras MP y col. Mortalidad por asma. *Alergia, Asma e inmunología Pediátrica*. Vol. 20, Núm. 3; 2011 pp 107-119.
4. Burney PG, Chinn S, Rona RJ. Has the prevalence of asthma increased in children? Evidence from national study of health and growth 1973-1986. *BMJ* 1990; 300: 1306-1310.
5. Salas-Hernández J, Almeida-Arvizu VM. Guía Mexicana de Asma 2009. *Neumol y Cir de Tórax* 2009; 68:S289-252.
6. Turner-Warwick M. Epidemiology of nocturnal asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:1002-1007.
7. Caterrall JR, Rhind GB, Stewart IC. Effect of sleep deprivation on overnight bronchoconstriction in nocturnal asthma. *Thorax* 1986; 41:676-680.
8. Asai H, Furuya N, Ando T, Asai M, Yoshihara S, Ichimura T. Breathing patterns during sleep in stable asthmatic children. *J asthma* 1991; 28 (4):265-272.
9. Pincus DJ, Beam WR, Martin RJ. Chronobiology and chronotherapy of asthma. *Asthma* 1995; 16:699713
10. Vázquez JC, Regalado J, Meza MS, et al. Snoring and respiratory symptoms in adolescents and children: an association with asthma. *Am J Respir Cri Care Med*. 2000; 161: A679.
11. Clark TJH, Hetzel MR: Diurnal variation of asthma. *Br J Dis Chest* 1977; 71:87-92.
12. Derk-Jan D, Dale ME. Circadian and homeostatic control of wakefulness and sleep. En: Turek FW, Zee PC, editores. *Regulation of sleep and circadian rhythms*. Marcel Decker Inc. New York, 1999: 111-147.
13. Edgar DM, Dement WC, Fuller CA. Effect of SCF lesion on sleep in squirrel monkey: vevidence for opponent processes in sleep-wake regulation. *J Neurosci* 1993; 13:1065-1079.
14. Carskadon MA, Dement WC. Normal human sleep: An overview. En: Kryger MH, Roth T, Dement WC (editores). *Principles and practice of sleep medicine*. Saunders, Philadelphia, PA 1989:3-13.
15. Carskadon MA, Dement WC. Normal human sleep: An overview. En: Kryger MH, Roth T, Dement WC (editores). *Principles and practice of sleep medicine*. Saunders, Philadelphia, PA 1989:3-13.
16. Roffward H, Muzio J, Dement W. Ontogenetic development of the human sleep-dream cycle. *Sleep* 1966; 152:604.
17. Martin RJ. Nocturnal Asthma. *Clin Chest Med* 1992; 13: 533-550
18. D'Ambrosio CM, Mohsenin V. Sleep in asthma. *Clin Chest Med* 1998; 18: 127-137.
19. Martin, RJ. Nocturnal Asthma: Circadian Rhythms And Therapeutic Interventions. *Am Rev Respir Dis*. Vol 147. Pp 525-528, 1993

20. Kales A, Kales JD, Sly RM. Sleep patterns of asthmatic children: all night electroencephalographic studies. *J Allergy* 1970; 46:300.
21. Montplaisir J, Walsh J, Malo JL. Nocturnal Asthma: features of attacks, sleep and breathing patterns. *Am Rev Resp Dis* 1982; 125:18.
22. Mathis J. The history of sleep research in the 20th century. *Praxis (Bern)* 1994. 1995 Dec 12; 84 (50):1479-85.
23. Gastaut H, Tassinari CA, Duron B. Polygraphic study of diurnal and nocturnal (hypnic and respiratory) episodal manifestations of Pickwick syndrome. *Rev Neurol (Paris)*. 1965 Jun; 112(6): 568-579.
24. Guilleminault C, Eldridge F, Simmons FB, et al. Sleep apnea in eight children. *Pediatrics* 1976;58:28-31.
25. Loughlin GM, Carroll JL, Marcus CL (eds): *Sleep and Breathing in Children: A Developmental Approach*. New York, Marcel Dekker, 2000, pp 625-650.
26. Guilleminault C, Quera-Salva MA, Powel N, et al. Nocturnal asthma: snoring, small pharynx and nasal CPAP. *Eur Respir J* 1988;1:902-907.
27. American Thoracic Society. Standards and indications for cardiopulmonary sleep studies in children. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153(2):866–878
28. De Backer JW, Vos WG, Verhulst SL, et al. Novel imaging techniques using computer methods for the evaluation of the upper airway in patients with sleep-disordered breathing: a comprehensive review. *Sleep Med Rev* 2008; 12: 437–447.
29. Schechter MS. Diagnosis and Management of Childhood Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Pediatrics* 2002;109:1-20.
30. Goodali RJR, Earis JE, Cooper DN. Relationship between asthma and gastroesophageal reflux. *Thorax* 1981;36:116-21.
31. Martin ME, Grunstein MM, Larsen GL. The relationship of gastroesophageal reflux to nocturnal wheezing in children with asthma. *Ann Allergy* 1982;49:318-322.
32. American Thoracic Society. Standards and indications for cardiopulmonary sleep studies in children. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153(2):866–878.
33. Marcus CL, Latz ES, Lutz J, et al. Upper airway dynamic responses in children with the obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatr Res* 2005; 57:99—107.
34. Katz, E. Obstructive Sleep Apnea in Infants *Am J Respir Crit Care Med* Vol 185, Iss. 8, pp 805–816, Apr 15, 2012.
35. Section on Pediatric Pulmonology, Subcommittee on Obstructive Sleep Apnea Syndrome. American Academy of Pediatrics. Clinical practice guideline: diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics* 2002;109:704–712.
36. Corbo GM, Fuciarelli F, Foresi A, De Benedetto F. Snoring in children with respiratory symptoms and passive smoking. *BMJ* 1989; 299:1491-1494.
37. Vázquez JC, Meza MS, Rojas M, Catalán M, Pérez-Padilla JR. Prevalence of Snoring in Children from Mexico city. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;59:-A563.
38. Caleco M, Zuloaga Z, Pérez-Padilla JR, Vázquez JC. Prevalence of Snoring and obstructive sleep apnea syndrome in preschool children from Mexico City. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;19:s274-s277.
39. Lin CC, Lin CY. Obstructive sleep apnea syndrome and bronchial hyperreactivity. *Lung* 1995; 173:117-126.

40. Reschtaschaffen A and Kales A. A manual of standardized terminology scoring system for sleep stages of human subjects. Washington DC: Public Health Service, US Government Printing Office, 1968.
41. Phillipson EA, Remmers JE. Standards for sleep studies. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139:559.
42. Fuller P, Picciotto A, Davies M, McKenzie SA. Cough and sleep in inner-city children. *Eur Respir J* 1998;12:426-431.
43. Anders TF. Home-recorded sleep in 2 and 9-month old infants. *J Am Acad Child Psychol* 1978;17:421-432.
44. Stores G, Ellis AJ, Wigss L, Crawford C, A Thompson. Sleep and psychological disturbance in nocturnal asthma. *Arch Dis Child* 1998;78:413-419.
45. Tabachnik E, Muller NL, Levison H, Bryan AC. Chest wall mechanics and pattern of breathing during sleep in asthmatics adolescents. *Am Rev Respir Dis* 1981 Sep;124(3):269-73.