



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE PEDIATRÍA, CMN SIGLO XXI
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA

Variabilidad circadiana de los valores de oximetría de pulso en niños sanos pulmonares

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN

PEDIATRÍA MÉDICA

Presenta

Dra. Liliana Pérez Rodríguez

Tutores

**Dr. Mario H. Vargas Becerra
Dr. Guillermo Zúñiga Vázquez**

2008



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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. Guillermo Zúñiga Vázquez
Jefe del Servicio de Neumología Pediátrica, Hospital de Pediatría,
Centro Médico Nacional SXXI, IMSS

Dr. Mario Humberto Vargas Becerra
Neumólogo, Investigador Titular A, Hospital de Pediatría,
Centro Médico Nacional SXXI, IMSS
Tutor de Tesis

Dra. María Elena Yuriko Furuya Meguro
Neumopediatra, Hospital de Pediatría,
Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS

Dra. Irina Elizabeth Juárez Muñoz
Pediatra, Hospital de Pediatría,
Centro Médico Nacional SXXI, IMSS

Dr. Jesus Arias Gómez
Jefe de Consulta Externa del Hospital de Pediatría,
Centro Médico Nacional SXXI, IMSS

Dr. Juan Carlos Marin Santana
Neumologo Pediatra, Hospital de Pediatría,
Centro Médico Nacional SXXI, IMSS

Dr. Hector J. González Cabello
Neonatólogo, Hospital de Pediatría,
Centro Médico Nacional SXXI, IMSS

AGRADECIMIENTOS

A Dios

Por haberme permitido llegar hasta este punto, donde he logrado mis metas, por haberme dado salud y vida, por darme todo lo que tengo y no dejarme caer nunca.

A mi madre

Por haberme apoyado en todo momento, por sus consejos, sus valores, por la motivación constante que me ha permitido ser una persona de bien, pero más que nada, por su amor.

A mi padre

Por los ejemplos de perseverancia y constancia que lo caracterizan y que me ha infundado siempre, por el valor mostrado para salir adelante y por su amor.

A mi familia

Por estar conmigo en todo momento.

A mis maestros

Dr. Mario Vargas por su paciencia, y tiempo para llevar a cabo este proyecto.

Dr. Guillermo Zúñiga por confiar en mi en todo momento.

Dr. Jesús Bonilla Rojas, Dr. Luis Alberto Peña, Dra. Aideé Sandoval por su amistad, su enseñanza, por impulsar el desarrollo de mi formación profesional y mostrarme que todo es posible por muy difícil que parezca.

A mis amigos

Échael, Adriana, Yola, Carlos, Daniel Chan, Luis Raymundo Ramírez. Gracias por su apoyo, amistad y confianza, por compartir los triunfos y los fracasos.

Finalmente a todas las personas que se cruzaron en este camino y que me dieron palabras de aliento y apoyo.

Tesista

Dra. Liliana Pérez Rodríguez

Médico Residente de Pediatría Médica, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS

Tutores

Dr. Mario Humberto Vargas Becerra

Neumólogo, Investigador Titular A, Jefe de la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Respiratorias, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS

Dr. Guillermo Zúñiga Vázquez

Neumopediatra, Jefe del Departamento de Neumología, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS

Investigadores asociados

Dra. María Elena Yuriko Furuya Meguro

Neumopediatra, Investigador Titular A, Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Respiratorias, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS

INDICE

RESUMEN.....	7
ANTECEDENTES.....	9
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	12
JUSTIFICACION.....	12
HIPOTESIS.....	12
OBJETIVOS.....	12
PACIENTES Y MÉTODOS.....	13
RESULTADOS.....	16
DISCUSION.....	20
CONCLUSIONES.....	23
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	24
ANEXOS.....	26

RESUMEN

Variabilidad circadiana de los valores de oximetría de pulso en niños sanos pulmonares.

Liliana Pérez Rodríguez, Mario H. Vargas Becerra, Guillermo Zúñiga Vázquez, Ma. Elena Y. Furuya Meguro. Departamento de Neumología, Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Respiratorias, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

Antecedentes: La saturación periférica de oxígeno (SpO₂), medida por oximetría de pulso, es una herramienta no invasiva para conocer el grado de oxigenación arterial y es ampliamente utilizada en la práctica clínica. Aunque se considera que el valor normal de SpO₂ es por arriba de 90 ó 92%, los estudios que sugieren esto son hechos habitualmente mediante polisomnografía nocturna, por lo que se desconoce los posibles cambios de la SpO₂ en un ciclo completo de 24 h. Los organismos vivientes suelen estar sujetos a cambios circadianos consistentes en modificaciones paulatinas a nivel bioquímico, celular y/o funcional durante el día y la noche. La fórmula matemática que describe a estos cambios es una función sinusoidal. Sin embargo, los estudios encaminados a investigar si en sujetos sanos la oxigenación de la sangre arterial tiene una variación circadiana paulatina durante un período de 24 h son muy escasos. **Objetivo:** Bajo la hipótesis de que la SpO₂ sigue una progresión circadiana, con disminución máxima en la madrugada y elevación máxima a media tarde, el objetivo de este estudio fue realizar oximetría de pulso cada 2 h a niños sanos pulmonares hospitalizados. **Métodos:** Este fue un estudio descriptivo, prospectivo, transversal, observacional, realizado en el Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI. De entre los pacientes hospitalizados (excluyendo las unidades de cuidados intensivos y recuperación posquirúrgica), se seleccionarán a aquellos pacientes de cualquier edad y sexo que no tuvieran sospecha de afectación respiratoria aguda o crónica, que tuvieran buen llenado capilar (≤ 3 seg.) y concentración de hemoglobina normal. Previa firma del consentimiento informado de los padres o tutores, los pacientes fueron ingresados al estudio. Durante un período de 24 h se les midió la SpO₂ cada 2 h mediante oximetría de pulso en un dedo de la mano. La lectura de SpO₂ se hizo por espacio de 1 minuto, seleccionando el valor que representaba la moda. Con cada medición de SpO₂ se registró también la temperatura axilar, las condiciones del niño (despierto, dormido, inquieto, llorando, etc.) y las frecuencias cardíaca y respiratoria. Del expediente se extrajo información acerca de los diagnósticos y valor de hemoglobina más reciente. Se excluyeron pacientes que hubieran recibido anticonvulsivos, sedantes o anestésicos generales en las últimas 72 h, que tenían antecedente de ronquido frecuente al dormir (para evitar la inclusión de niños con apnea obstructiva del sueño), o con síntomas o estudios auxiliares de diagnóstico que fueran sugestivos de reflujo gastroesofágico (para evitar la inclusión de niños con microaspiración crónica), arritmia total sugestiva de fibrilación auricular o fiebre ($>37.5^{\circ}\text{C}$). Con las 12 mediciones de SpO₂ realizadas en cada niño en un ciclo de 24 h se determinó cuál fue la función sinusoidal que mejor ajusta los puntos (valores de SpO₂), para lo cual se empleó un programa de computación. Este mismo procedimiento se realizó reuniendo todos los valores de SpO₂ de todos los niños, para obtener una función sinusoidal global.

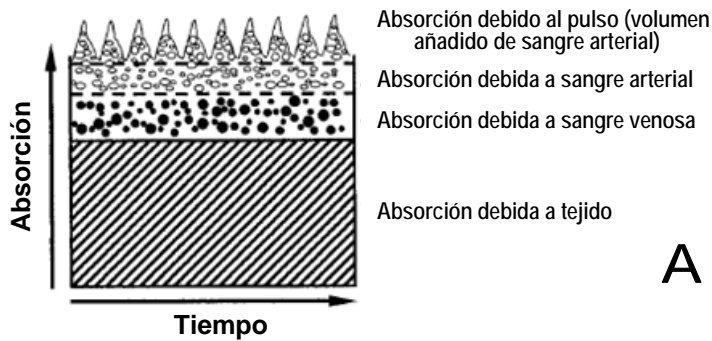
Resultados: Se estudiaron 131 pacientes (53 mujeres) con edades desde 23 días hasta 16 años (mediana de 6.9 años). La mayoría de estos niños tenían enfermedades neoplásicas, gastrointestinales o renales. Se encontró que los valores de SpO₂ seguían una curva sinusoidal en 116 niños (88.5%), sin que hubiera diferencias de edad, sexo, peso, talla o concentración de hemoglobina entre estos niños y aquellos en quienes no se pudo detectar una función sinusoidal. Los promedios de la acrofase (valores máximos de SpO₂) ocurrieron durante la tarde, a las $4:13 \pm 0:10$ PM (rango: 12:04 a 9:39 PM), mientras que la batifase (valores mínimos) tuvieron lugar durante la madrugada, a las $3:17 \pm 0:10$ AM (rango: 10:51 PM a 9:14 AM). La diferencia entre los valores mínimos y máximos de SpO₂ fue de $3.3 \pm 0.1\%$ (rango: 0.9% a 8.2%). Finalmente, la duración promedio de los períodos fue de $21:56 \pm 0:17$ h (rango: 15:48 a 36:28 h). Al reunir todos los valores de SpO₂ de los niños con ritmicidad circadiana, la curva sinusoidal global mostró valores cercanos a los obtenidos en las curvas individuales (acrofase, 4:28 PM; batifase, 2:58 AM;

variación de 2.7% SPO₂; período de 21:01 h). Corroboramos que la curva sinusoidal global seguía evidente incluso si sólo se incluían valores de SpO₂ de niños despiertos, y lo mismo ocurrió considerando sólo mediciones de niños dormidos. Más aún, los valores de SpO₂ eran menores durante la noche ($p < 0.001$), independientemente de si se tomaban en cuenta únicamente aquellos que se tomaron en niños dormidos o en niños despiertos. Como hallazgo adicional encontramos que los valores máximos y mínimos de SpO₂ disminuían conforme aumentaba la edad ($r_s = -0.42$, $p = 0.0001$ y $r_s = -0.26$, $p = 0.002$, respectivamente). **Conclusiones:** La mayoría de los niños sanos pulmonares presentan fluctuaciones progresivas de la SpO₂ sugestivas de un ritmo circadiano, con valores máximos durante la tarde y mínimos en la madrugada. Dichas variaciones deben ser tomadas en cuenta por los clínicos al interpretar la oximetría de pulso. Además, como dato adicional encontramos que tanto los valores máximos como mínimos de SpO₂ disminuyen con la edad. Es conveniente validar estos hallazgos en población sana.

ANTECEDENTES

La saturación arterial de oxígeno (SaO_2) es el porcentaje de hemoglobina que se encuentra unida a oxígeno, medida ésta en la sangre arterial. Para medir la SaO_2 se debe obtener una muestra de sangre arterial y analizarla en un gasómetro. Sin embargo, la punción arterial es un método invasivo, doloroso, que conlleva el riesgo de causar trombosis de la arteria, iniciar un proceso infeccioso, y que puede dar falsos resultados si inadvertidamente se punciona una vena en lugar de la arteria. Afortunadamente, a principios de los años 1970s se describió una técnica no invasiva capaz de realizar una estimación muy aproximada del grado de oxigenación de la sangre, la oximetría de pulso. El equipo que realiza esta medición (oxímetro de pulso) es un aparato sencillo, portátil, que se coloca en un dedo de cualquier extremidad o en el lóbulo de la oreja. El funcionamiento de estos equipos es el siguiente (Salyer 2003). Una fuente de luz del equipo emite un rayo de luz a dos diferentes longitudes de onda (~660 y ~940 nm, alternativamente), mismo que es parcialmente absorbido por la hemoglobina. La cantidad de absorción dependerá de si la hemoglobina está saturada de oxígeno o no. Mediante el cálculo de cuánta luz fue absorbida a cada una de las longitudes de onda, el equipo puede entonces obtener un índice, que es automáticamente comparado con una tabla o ecuación de valores de referencia, obtenidos previamente de estudios en sujetos, y de esta forma mostrar el porcentaje de saturación de hemoglobina oxigenada en sangre periférica (SpO_2). Los equipos están diseñados para sustraer la señal de fondo y solamente tomar la señal que proviene de cada onda del pulso, es decir, la señal proveniente de la sangre arterial (**Figura 1**). El error de los oxímetros de pulso es de entre el 2 y 4 % para valores de SpO_2 por arriba de 70%. Por debajo de este nivel de saturación tienen mayor grado de error y sesgo.

Diversos estudios han determinado valores de referencia para la SpO_2 tanto en niños (Marcus y col. 1992; Gamponia y col. 1998; Urschitz y col. 2003; Uliel y col. 2004) como en adultos (Catterall y col. 1985; Gries y Brooks, 1996). La mayoría de ellos concluyen que valores de SpO_2 menores de 90% ó 92% deben



A



B

Fig. 1. A) Diagrama que muestra los componentes detectados por el haz de luz durante la oximetría de pulso (ver texto para detalles; modificado de Salyer 2003). B) Uso del oxímetro (Nonin 2500) para la medición de la SpO₂.

considerarse anormales. Sin embargo, habitualmente estos estudios se han realizado a través de polisomnografía nocturna, por lo que sólo registran valores de SpO₂ durante la noche mas no durante el día. Debido a lo anterior estos estudios no identifican las posibles variaciones de la SpO₂ que pudieran ocurrir en un período completo de 24 h.

Los organismos vivientes suelen estar sujetos a cambios circadianos consistentes en modificaciones paulatinas a nivel bioquímico, celular y/o funcional durante el día y la noche (Hastings y col. 2003). La fórmula matemática que describe a estos cambios suele ser una función sinusoidal, por lo que la presencia de una función sinusoidal con ciclo cercano a 24 h, independiente de la influencia del sueño, corrobora la existencia de una variabilidad circadiana. Una función sinusoidal tiene por fórmula general

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

que en este estudio **a** representa el mesor (eje de la curva), **b** es la amplitud (distancia desde el mesor hasta el punto más bajo o alto de la curva), ambos expresados como SpO₂, **c** es $2\pi/\text{período}$ (el período en este caso es de 24 h,

PLANTEAMIENTO, JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS, OBJETIVOS

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Existe una variabilidad circadiana de la SpO₂ en niños que clínicamente están sin patología pulmonar (sanos pulmonares)?

JUSTIFICACION

Debido a que en condiciones normales los diversos factores que intervienen en la oxigenación sanguínea probablemente están sujetos a variaciones circadianas, se espera que la SpO_2 refleje dichos cambios también en forma de un ciclo circadiano. De existir esta variabilidad circadiana, sus características deberán ser tomadas en cuenta por los médicos clínicos para interpretar correctamente los valores de la SpO_2 en un paciente determinado. Más aún, podría ser que en condiciones de enfermedad, por ejemplo en neumopatías o en cardiopatías, esta variabilidad se vea incrementada. Por lo tanto, la existencia y características de este fenómeno merecen ser exploradas.

HIPÓTESIS

La SpO₂ sigue una variabilidad circadiana, alcanzando valores máximos a media tarde y mínimos en la madrugada.

OBJETIVOS

1. Medir la SpO_2 a diversas horas del día y la noche en niños que clínicamente están sin patología pulmonar (sanos pulmonares).
2. Demostrar que los valores de SpO_2 durante un ciclo de 24 h siguen un patrón sinusoidal.

3. Demostrar que los valores de SpO_2 más bajos ocurren durante la madrugada y que los más altos se presentan a media tarde.

Características del lugar donde se realizó el estudio:

El estudio se llevó a cabo en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, perteneciente al Instituto Mexicano del Seguro Social. Se trata de un hospital de tercer nivel donde se reciben pacientes pediátricos de difícil diagnóstico y manejo que son referidos de unidades de primero y segundo nivel que pertenecen también al Instituto Mexicano del Seguro Social.

Descripción del estudio:

De entre los pacientes hospitalizados (excluyendo las unidades de cuidados intensivos y recuperación posquirúrgica) se seleccionaron como candidatos para participar en el estudio a aquellos pacientes de cualquier edad y sexo que no tenían afectación respiratoria. Mediante interrogatorio directo y/o indirecto se corroboró la ausencia de enfermedad respiratoria aguda o crónica. Previa firma del consentimiento informado de los padres o tutores (**Anexo 1**) los pacientes ingresaron al estudio. Durante un período de 24 h se les midió la SpO₂ cada 2 h mediante oximetría de pulso. El oxímetro (modelo 2500, Nonin Medical Inc., Plymouth, MN, EUA) se colocó en un dedo de la mano, seleccionando aquella extremidad que no estuviera canalizada ni bajo efecto de compresión extrínseca que disminuyera el flujo sanguíneo. Debido a que el oxímetro actualiza constantemente la medición de SpO₂, la lectura se hizo por espacio de 1 minuto, seleccionando el valor que representaba la moda. Con cada medición de SpO₂ se registró también la temperatura axilar, las condiciones del niño (despierto, dormido, inquieto, llorando, etc.) y las frecuencias cardíaca y respiratoria. Del expediente se extrajo información acerca de los diagnósticos y el valor de hemoglobina más reciente. Todas las mediciones se llevaron a cabo por un

médico residente de Pediatría adiestrado para la realización de oximetría de pulso en pacientes pediátricos de diversas edades.

Diseño del estudio:

Se trató de un estudio descriptivo, prospectivo, transversal y observacional.

Criterios de selección:

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Edad menor de 17 años
- Sexo masculino o femenino
- Hospitalizado en áreas distintas a las unidades de cuidados intensivos o recuperación posquirúrgica.
- Ausencia de datos sugestivos de enfermedades respiratorias agudas o crónicas.
- Ausencia de datos sugestivos de hipoperfusión periférica (llenado capilar >3 segundos).

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Que hubieran recibido anticonvulsivos, sedantes o anestésicos generales en las últimas 72 h.
- Que tuvieran antecedente de ronquido frecuente al dormir (para evitar la inclusión potencial de niños en quienes pudiera existir apnea obstructiva del sueño).
- Que tuvieran síntomas o estudios auxiliares de diagnóstico sugestivos de reflujo gastroesofágico (para evitar la inclusión de niños con microaspiración crónica).
- Presencia de edema en el sitio donde se iba a medir la SpO₂.
- Presencia de arritmia total (sugestiva de fibrilación auricular).
- Presencia de fiebre (temperatura axilar >37.5°C).

CRITERIOS DE ELIMINACION

- Pacientes en quienes no se hizo una medición confiable de la SpO₂. (Medición confiable fue aquella que se tomó estando el niño relativamente tranquilo, sin ronquido, sin llanto, sin estar comiendo o bebiendo, y con valores de SpO₂ relativamente estables durante el minuto de medición.
- Pacientes en quienes por cualquier motivo no se hubiera tenido por lo menos el 75% de las mediciones confiables de SpO₂ en el período de 24 h.

Tamaño de la muestra:

Debido a que fue un estudio descriptivo y no epidemiológico no se realizó el cálculo de tamaño de muestra ideal.

Definición de variables:

Variable	Definición conceptual	Definición operativa	Tipo de variable (valores posibles)
VARIABLES DE GRUPO			
Sexo	Conjunto de caracteres genéricos morfológicos y funcionales que distinguen a los individuos en hembra y macho	La misma que la conceptual. Se consideró según el aspecto fenotípico del paciente.	Categorica, dicotómica (femenino, masculino)
Edad	Tiempo que el individuo ha vivido desde su nacimiento.	La misma que la conceptual. Se obtuvo a partir de la diferencia que hay entre la fecha actual y la fecha de nacimiento.	Cuantitativa, continua (meses)
Peso	Fuerza resultante de la acción de la gravedad sobre un cuerpo.	Medición que se obtiene colocando al sujeto en una báscula.	Cuantitativa, continua (Kg)
Talla	Es la medición de una persona desde los pies hasta la cabeza.	El valor que resulta de la medición con un estadímetro desde la cabeza hasta los pies, en los menores de años en posición supina y en los mayores de ésta edad en posición erecta.	Cuantitativa, continua (m)
VARIABLE INDEPENDIENTE			
Hora	Tiempo que ha transcurrido desde la medianoche previa.	La misma que la conceptual.	Cuantitativa, continua (0 a 24 hs)
VARIABLES DEPENDIENTE			
SpO ₂	Porcentaje de hemoglobina en la sangre periférica que se encuentra unida al oxígeno.	Porcentaje de oxihemoglobina presente en la sangre periférica, medida de forma indirecta a través de un oxímetro de pulso.	Cuantitativa, continua (%)

Análisis de los datos:

Para la caracterización del grupo de niños estudiados se empleó estadística descriptiva no paramétrica (mediana y extremos) debido a que la mayoría de las variables no siguieron una distribución normal. De igual forma, las comparaciones de algunas variables entre niños que tuvieron una curva sinusoidal y aquellos que no la tuvieron se hizo a través de estadística no paramétrica (prueba U de Mann-Whitney) o, en el caso de variables categóricas, con prueba exacta de Fisher. Se usó prueba de Kruskal-Wallis, seguida por prueba de Dunn, para comparar la SpO₂ medida en niños despiertos o en niños dormidos, de acuerdo a si era de día o de noche. Finalmente, se empleó análisis de correlación de Spearman para evaluar la asociación entre edad y SpO₂ máxima y mínima.

Con las 12 mediciones de SpO₂ de cada niño tomadas en un ciclo de 24 h se determinó cuál era la función sinusoidal que mejor ajustaba los puntos (valores de SpO₂) empleando un programa de computación (CurveExpert v1.38, Daniel Hyams, USA). Este mismo procedimiento se realizó reuniendo todos los valores de SpO₂ de todos los niños, con la finalidad de obtener una sola función sinusoidal global.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

La oximetría de pulso es un procedimiento no invasivo, por lo que el estudio no representó riesgo alguno para los participantes. La única molestia para los niños y/o sus familiares fue la posible interrupción del sueño, en especial durante las mediciones nocturnas. A pesar de lo anterior se pidió el consentimiento informado a los padres o tutores de cada uno de los participantes. El protocolo fue evaluado y aprobado por las Comisiones Locales de Investigación y Ética del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI con el número 2005-3603-0038.

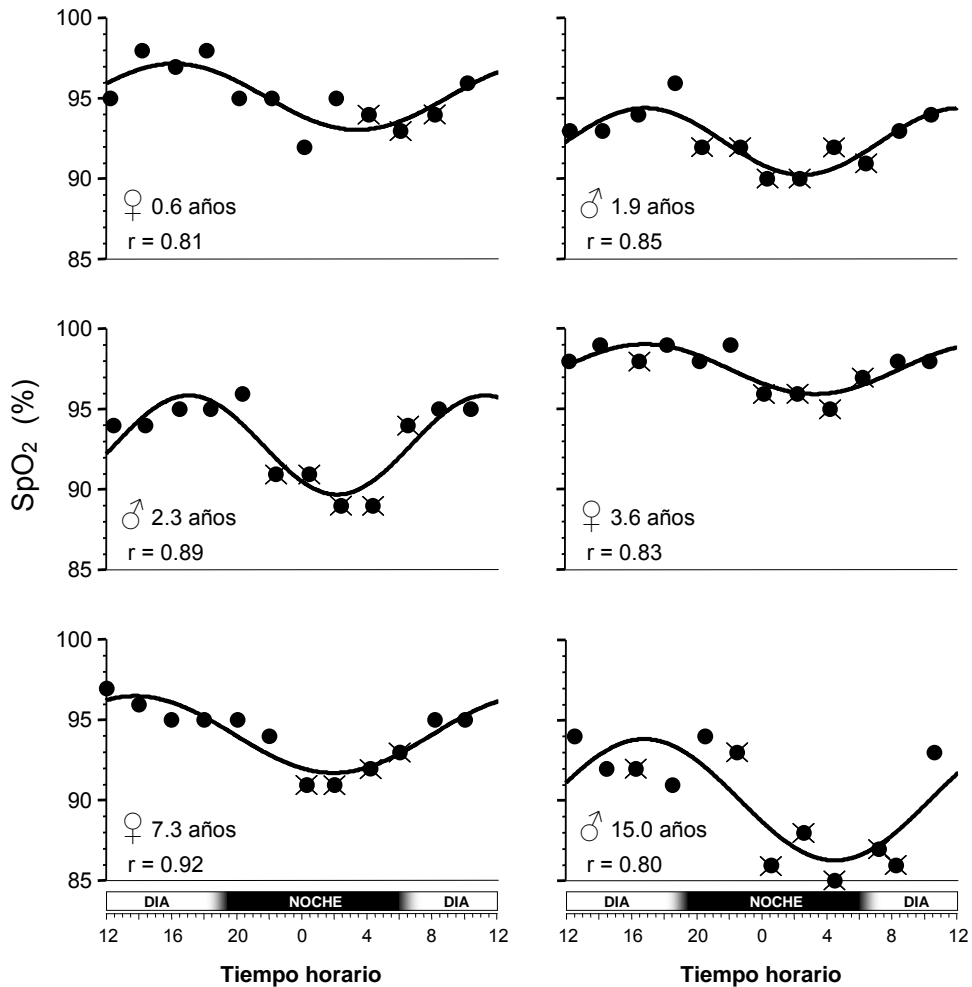
RESULTADOS

Se estudiaron un total de 131 pacientes (53 mujeres) con edades desde 23 días hasta 16 años (mediana de 6.9 años). La mayoría de estos niños tenían

CUADRO 1. CARACTERÍSTICAS DE LOS NIÑOS CUYOS VALORES DE SpO₂ TUVIERON O NO UNA CURVA SINUSOIDAL

enfermedades neoplásicas (28.2%), enfermedades gastrointestinales (24.4%) y enfermedades renales (10.7%).

Se encontró una curva sinusoidal mediante las 12 mediciones de SpO₂ obtenidas en un período de 24 h en 116 niños (88.5%) (en cerca de una tercera parte de los cuales se realizó una réplica de un período de 24 h y/o la eliminación de un valor fuera de rango con el fin de hacer evidente la curva sinusoidal). Ejemplos de dicha curva sinusoidal pueden observarse en la **Figura 3**. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la edad, sexo, peso, talla o concentración de hemoglobina entre estos niños y aquellos en



quienes no se pudo detectar una función sinusoidal (**Cuadro 1**).

	Con curva sinusoidal (n=116)	Sin curva sinusoidal (n=15)
Sexo (F:M)	44:72	9:6
Edad (años)	6.8 (0.063 a 16.6)	3.0 (0.139 a 15.7)
Peso (Kg)	20.5 (2.1 a 90.7)	13.4 (3.0 a 59.6)
Talla (m)	108.0 (45.0 a 178.0)	90.0 (52.0 a 152.0)
Hemoglobina (g/dl)	13.2 (7.0 a 16.4)	12.3 (8.9 a 14.5)

Los datos corresponden a frecuencias o a mediana (extremos)

De acuerdo a la curva sinusoidal obtenida, los promedios de la acrofase (valores máximos) ocurrieron durante la tarde, a las $4:13 \pm 0:10$ PM (rango: 12:04 a 9:39 PM), mientras que la batifase (valores mínimos) tuvieron lugar durante las primeras horas del día a las $3:17 \pm 0:10$ AM (rango: 10:51 PM a 9:14 AM). La diferencia entre los valores mínimos y máximos de SpO₂ fue de $3.3 \pm 0.1\%$ (rango: 0.9% a 8.2%). Finalmente, la duración promedio de los períodos fue de $21:56 \pm 0:17$ h (rango: 15:48 a 36:28 h).

Cuando se reunieron todas las mediciones de SpO₂ de los niños con ritmicidad circadiana, la curva sinusoidal global (**Figura 4**) mostró valores cercanos a los obtenidos en las curvas individuales. Así, la acrofase ocurrió a las 4:28 PM y la batifase a las 2:58 AM, con diferencias entre los valores mínimo y máximo de SpO₂ (es decir, el doble de la amplitud) de 2.7% SPO₂, y la duración del período fue de 21:01 h. El valor máximo de la SpO₂ fue de 95.9 (94.7-97.3%), mientras que los valores mínimos alcanzaron una saturación de 92.5 (91.1-93.8%) respectivamente. La diferencia entre los valores de SpO₂ máximos y mínimos fue de 3.1% (2.4-4.4%). Corroboramos que la curva sinusoidal global podía obtenerse incluso tomando en cuenta únicamente los valores de SpO₂ tomados cuando los niños estaban despiertos, y lo mismo ocurrió con las mediciones de SpO₂ de los niños dormidos (**Figura 5**). Más aún, corroboramos que los valores de SpO₂ eran menores durante la noche, independientemente de si se tomaban en cuenta

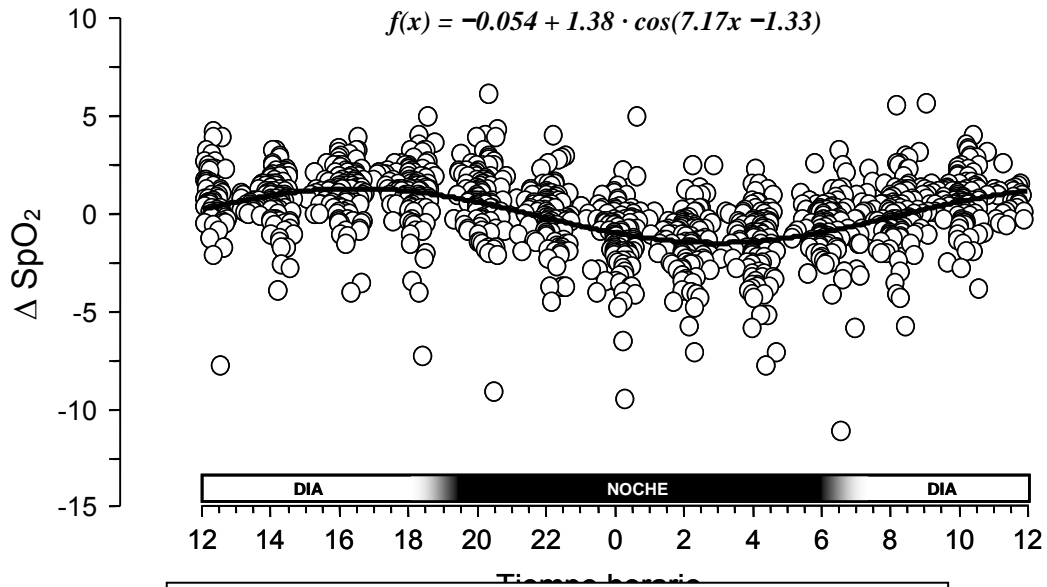


Fig. 4. Función sinusoidal obtenida con todos los valores de SpO_2 .

únicamente aquellos que se tomaron en niños dormidos o en niños despiertos (Figura 6).

Por otro lado, como hallazgo adicional encontramos que los valores máximos y mínimos de SpO_2 de cada uno de los 131 niños, a cualquier hora del día o de la noche en que ocurriera, disminuían conforme la edad se incrementaba, con $un_{r_S} = -0.42$ ($p=0.0001$) y $r_S = -0.26$ ($p=0.002$), respectivamente (Figura 7).

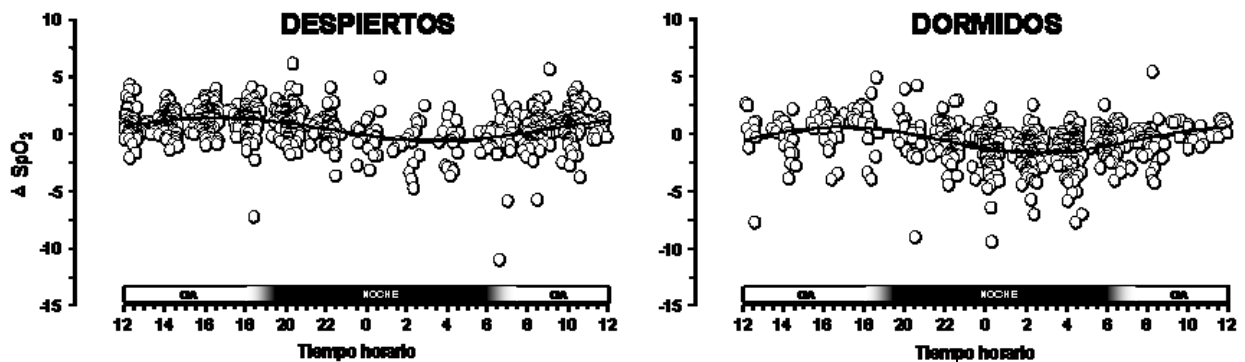


Fig. 5. Función sinusoidal obtenida reuniendo todas las mediciones de SpO_2 obtenidas cuando los niños estaban despiertos (panel izquierdo) o dormidos (panel derecho).

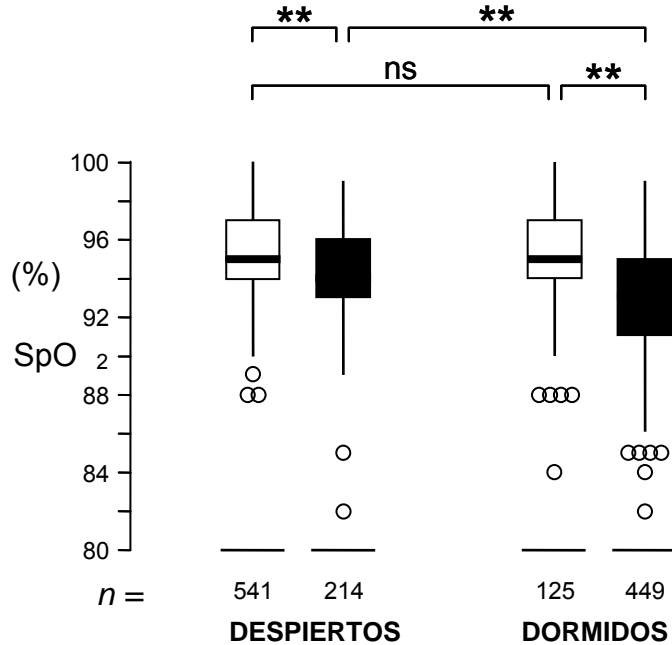


Fig. 6. Cambios en la SpO₂ durante el día (barras blancas) y la noche (barras negras) en niños despiertos o dormidos. El número de mediciones de SpO₂ se muestra debajo de la figura. . Se utilizaron cuartiles y medianas **p<0.001

DISCUSIÓN

En el presente estudio encontramos que en la mayoría de los niños los valores de SpO₂ cambian progresivamente durante el día y la noche, con valores máximos que ocurren durante la tarde y mínimos que ocurren durante la madrugada. Debido a que, independientemente de la influencia del sueño, estos cambios siguen un patrón sinusoidal con duración cercana a 24 h, estas modificaciones son altamente sugestivas de un ritmo circadiano.

Se ha publicado un gran número de artículos científicos describiendo las

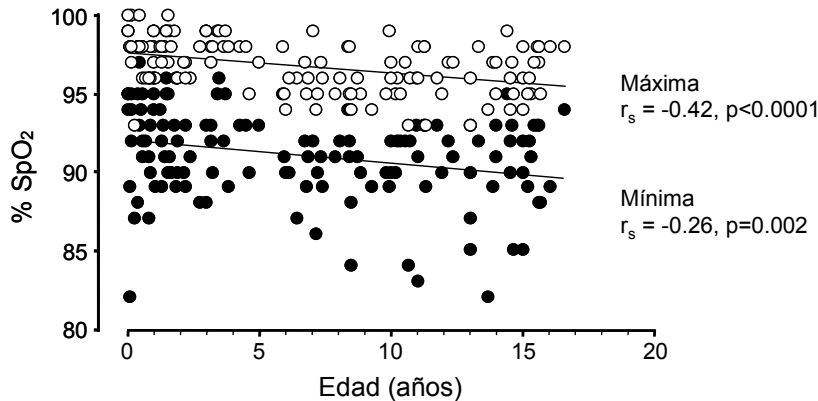


Fig. 7. Asociación inversa entre la edad y la SpO₂ máxima o mínima. r_s =coeficiente de correlación de Spearman.

caídas bruscas de la SpO₂ relacionadas con las apneas/hipopneas del síndrome de apnea obstructiva del sueño, pero las publicaciones que investigan una fluctuación circadiana de la SpO₂, de la SaO₂ o de la PaO₂ son muy escasas. En 1972 Reinberg y Gervais encontraron que la PaO₂ era menor durante la noche en adultos sanos o con obstrucción crónica de la vía aérea (Reinberg y Gervais 1972). En 1985, Updike y col. estudiaron 6 recién nacidos pretérmino y observaron que la presión transcutánea de oxígeno (tcPO₂) seguía un ritmo circadiano, con valores mínimos durante la madrugada, aunque esto sólo ocurrió en la mitad de estos pacientes (Updike y col. 1985). Por el contrario, en 1985 Postma y col. no pudieron demostrar un ritmo circadiano de la PaO₂ ó la SpO₂ en sujetos adultos sanos, aunque dicho ritmo sí fue evidente en pacientes con obstrucción crónica de la vía aérea (Postma y col. 1985).

En el presente estudio encontramos que en la mayoría de los niños fue posible detectar una variación paulatina de los valores de SpO₂ que podría catalogarse como ritmo circadiano. Estas variaciones de la SpO₂ probablemente son debidas a que la ventilación y la perfusión pulmonares, los dos factores más importantes para determinar la oxigenación sanguínea, siguen un patrón circadiano. Por ejemplo, el calibre de las vías aéreas tiene una variación circadiana por medio de la cual el árbol traqueobronquial alcanza su máxima apertura alrededor de las 4:00 de la tarde y la menor hacia las 4:00 de la madrugada (Hetzl y Clark 1980; Vargas y col. 2005). A su vez, la circulación pulmonar está bajo influencias neurohormonales que también siguen un patrón circadiano. Se sabe que el tono vagal y la concentración plasmática de histamina, capaces de provocar vasodilatación de la microcirculación pulmonar, son mayores en la madrugada y menores a media tarde (Barnes y col. 1980; Saaresranta y Polo 2002; Zabalo 2002). De forma inversa, el tono simpático y las concentraciones plasmáticas de adrenalina y esteroides suprarrenales, que promueven vasoconstricción, son menores en la madrugada y mayores a media tarde (Barnes y col. 1980; Saaresranta y Polo 2002; Wanner y col. 2004). La relación ventilación/perfusión impacta directamente en la oxigenación sanguínea. Por ejemplo, cuando hay perfusión de zonas mal ventiladas esa sangre recorrerá el

pulmón sin realizar el correspondiente intercambio gaseoso, por lo que reingresa poco oxigenada a la circulación, disminuyendo así el grado de oxigenación general. Por lo tanto, las fluctuaciones en la ventilación alveolar y la circulación pulmonar durante las 24 h da lugar a cambios progresivos de la relación ventilación/perfusión. De acuerdo a los cambios circadianos arriba descritos, el máximo desequilibrio de esta relación (es decir, la mayor perfusión y la menor ventilación) debe alcanzarse teóricamente durante la madrugada, lo que explica una disminución de la SpO₂.

Independientemente de una posible influencia de un ritmo circadiano, el estar dormido *per se* puede modificar numerosas funciones corporales, incluyendo los patrones respiratorio y cardiovascular, y algunos grupos de investigadores han descrito que el dormir puede causar un decremento ligero de la SpO₂ (Shepard, 1985). Por lo tanto, quisimos analizar también qué tanto contribuye el sueño a la disminución nocturna de la SpO₂. Nuestros resultados corroboraron que el sueño nocturno disminuye los valores de la SpO₂, pero también demostraron que la SpO₂ disminuye por la noche independientemente de si los niños estaban despiertos o dormidos, lo que apoya la presencia de un ritmo circadiano.

Nuestro estudio tiene dos limitaciones potenciales. Primero, nuestros resultados fueron obtenidos en niños enfermos, y pudieran no ser representativos de lo que ocurre en niños sanos. Así, aunque tuvimos la precaución de incluir únicamente a niños sin enfermedades respiratorias o que sus condiciones pudieran afectar potencialmente nuestros resultados, la conclusión principal debe ser validada con estudios posteriores en población sana. Por otro lado, el oxímetro que utilizamos en este estudio no posee la tecnología reciente que evita valores erróneos debidos a movimientos corporales, como la tienen los oxímetros de nueva generación. De cualquier manera, todas las lecturas de SpO₂ fueron realizadas por un residente de Pediatría adiestrado para la medición del mismo. Además si la fluctuación circadiana de SpO₂ pudo demostrarse con el oxímetro Nonin 2500, es razonable suponer que dicho ritmo deberá ser más evidente aún al emplear oxímetros con tecnología más sofisticada.

CONCLUSIONES

En conclusión, nuestros resultados sugieren que en muchos de los niños existen fluctuaciones progresivas de la SpO₂ en un ciclo de 24 h, sugiriendo la presencia de un ritmo circadiano. Los valores más altos de SpO₂ ocurrieron durante la tarde, mientras que los valores más bajos ocurrieron en la madrugada. Dichas variaciones deben ser tomadas en cuenta por los clínicos al interpretar la oximetría de pulso. Además, como hallazgo adicional encontramos que tanto los valores máximos como mínimos de SpO₂ disminuyen con la edad. Es conveniente realizar nuevos estudios en población sana para validar estos hallazgos.

Estos resultados sugieren que el médico clínico debe tener presente esta variación esperada del valor de SpO₂ para dar una mejor interpretación de los cambios. Por otro lado, en estudios futuros será interesante conocer si este ritmo circadiano se modifica con la presencia de afecciones pulmonares o cardíacas.

REFERENCIAS

- Barnes P, Fitzgerald G, Brown M, Dollery C. Nocturnal asthma and changes in circulating epinephrine, histamine and cortisol. *New Engl J Med* 1980; 303:263-267.
- Catterall JR, Calverley PM, Shapiro CM, Flenley DC, Douglas NJ. Breathing and oxygenation during sleep are similar in normal men and normal women. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 86-88.
- Gamponia MJ, Babaali H, Yugar F, Gilman RH. Reference values for pulse oximetry at high altitude. *Arch Dis Child* 1998; 78: 461-465.
- Gries RE, Brooks LJ. Normal oxyhemoglobin saturation during sleep. How low does it go? *Chest* 1996; 110: 1489-1492.
- Hastings MH, Reddy AB, Maywood ES. A clockwork web: circadian timing in brain and periphery, in health and disease. *Nat Rev Neurosci* 2003; 4:649-661.
- Hetzel MR, Clark TJH. Comparison of normal and asthmatic circadian rhythms in peak expiratory flow rate. *Thorax* 1980; 35:732-8.
- Marcus CL, Omlin KJ, Basinski DJ, Bailey SL, Rachal AB, von Pechmann WS, Keens TG, Ward SLD. Normal polysomnographic values for children and adolescents. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 1235-1239.
- Noda A, Ito R, Okada T, Yasuma F, Nakashima N, Yokota M. Twenty-four-hour ambulatory oxygen desaturation and electrocardiographic recording in obstructive sleep apnea syndrome. *Clin Cardiol* 1998; 21:506-510.
- Postma DS, Koeter GH, vd Mark TW, Reig RP, Sluiter HJ. The effect of oral show-release terbutaline on the circadian variation in spirometry and arterial blood gas levels in patients with chronic airflow obstruction. *Chest* 1985; 87:653-657.
- Reinberg A, Gervais P. Circadian rhythms in respiratory functions, with special reference to human chronophysiology and chronopharmacology. *Bull Physiopathol Respir* 1972; 8:663-677.
- Saaresranta T, Polo O. Hormones and breathing. *Chest* 2002; 122:2165-2182.
- Salyer JW. Neonatal and pediatric pulse oximetry. *Respir Care* 2003; 48:386-396.

- Shepard JW Jr. Gas exchange and hemodynamics during sleep. *Med Clin North Am* 1985; 69:1243-1264.
- Uliel S, Tauman R, Greenfeld M, Sivan Y. Normal polysomnographic respiratory values in children and adolescents. *Chest* 2004; 125: 872-878.
- Updike PA, Accurso FJ, Jones RH. Physiologic circadian rhythmicity in preterm infants. *Nurs Res* 1985; 34:160-163.
- Urschitz MS, Wolff J, von Einem V, Urschitz-Duprat PM, Schlaud M, Poets C. Reference values for nocturnal home pulse oximetry during sleep in primary school children. *Chest* 2003; 123: 96-101.
- Vargas MH, Ruiz-Gutiérrez HH, Espinosa-Serafin C, Zúñiga-Vázquez G, Furuya MEY. Underestimation of the peak flow variability in asthmatic children. Evaluation of a new formula. *Pediatr Pulmonol* 2005; 39:325-331.
- Wanner A, Horvath G, Brieva JL, Kumar SD, Mendes ES. Nongenomic actions of glucocorticoids on the airway vasculature in asthma. *Proc Am Thorac Soc* 2004; 1: 235-238.
- Zabalo D. Cronobiología del asma. Disponible en la URL <http://www.aapnie.org/trabajoscientificos/tc13.htm>, 2002.



CARTA DE CONSENTIMIENTO PARA PARTICIPAR EN UN PROYECTO DE INVESTIGACION

México DF, a ____ de _____ de 2007

Por medio de la presente acepto que mi hijo(a) _____
_____ participe en el proyecto de investigación
titulado “Variabilidad circadiana de los valores de oximetría de pulso en niños
sanos pulmonares”, que ha sido autorizado por los Comités de Investigación y
Ética con el número 2005-3603-0038. Se me ha explicado que el objetivo de
este estudio es conocer cómo está la oxigenación de la sangre a diversas horas
del día y de la noche en niños o niñas que están sanos del pulmón, y que se
espera estudiar alrededor de 100 niños. Estoy enterado(a) que la participación
de mi hijo consistirá en que durante un día y su noche (24 horas) se le medirá
(aproximadamente cada 2 horas) la oxigenación de la sangre, poniéndole un
pequeño aparato parecido a una pinza en un dedo de la mano, o en una oreja o
en el pie. Este aparato, llamado oxímetro de pulso, funciona con un rayo de luz,
por lo que es totalmente inofensivo y no causa molestia alguna. Se me ha
explicado que cada medición dura sólo algunos minutos, y que la única molestia
que mi hijo podría tener es la de llegar a despertarse cada 2 h al momento de
hacer las mediciones.

Entiendo que los resultados de este estudio sólo servirán para comprender
mejor los cambios de la oxigenación de la sangre, pero que no habrá un
beneficio directo o inmediato para mi hijo.

Se me ha asegurado que conservo el derecho de retirar del estudio a mi hijo
en cualquier momento, incluso aunque ya haya firmado esta carta, y que esto
no afectará de ninguna forma la atención médica que recibe del Instituto.

El investigador principal se ha comprometido a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, o sobre cualquier otro asunto relativo a la investigación.

El investigador principal me asegurado que no se identificará a mi hijo por su nombre en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y que los datos relacionados con su privacidad serán manejados en forma estrictamente confidencial.

Padre, madre o tutor

Investigadores

Dr. Mario H. Vargas

Dra. Liliana Pérez
Rodríguez

Departamento de Neumología, Hospital de
Pediatria, Centro Médico Nacional SXXI, IMSS
Tel: 5627-6900 ext 22289 y 22290