

# Apnea, hipoxemia y arquitectura de sueño nocturno en una muestra de nacidos pretérmino en la Ciudad de México

Guadalupe Domínguez-Sandoval,\* ✉ Reyes Haro-Valencia,‡ René Drucker-Colín§

\*Facultad de Estudios Superiores-Iztacala, UNAM; ‡Facultad de Medicina, UNAM;

§Depto. de Neuropatología Molecular, Instituto de Fisiología Celular, UNAM.

Trabajo recibido: 02-VII-2015; aceptado: 25-IX-2015

**RESUMEN. Introducción:** Son pocos los estudios polisomnográficos de sueño nocturno en recién nacidos pretérmino. Nuestro objetivo fue describir la arquitectura de sueño nocturno y los eventos respiratorios asociados como apnea y saturación de oxígeno en niños menores de 3 meses de vida posnatal. **Material y método:** Se seleccionaron 30 recién nacidos  $\leq 37$  semanas de gestación, edad posconcepcional  $\leq 3$  meses, no hospitalizados. Se les valoró con polisomnografía nocturna con 8 horas de duración promedio. **Resultados:** La mediana de semanas de gestación fue  $34 \pm 1.5$ , la edad al momento del estudio  $43.5 \pm 25.5$  días. El tiempo total de sueño quieto fue mayor al tiempo total de sueño activo (Wilcoxon  $p = 0.411$ ). El índice de apneas centrales en tiempo total de sueño activo ( $76.2 \pm 53.4$ ) fue mayor que en tiempo total de sueño quieto ( $33.6 \pm 31.7$ ) Wilcoxon  $p = 0.026$ . La mediana de la  $\text{SaO}_2$ -promedio fue 93.5%. Durante 27% del tiempo total de sueño se registró hipoxemia intermitente. **Conclusiones:** 27% del tiempo total de sueño nocturno con hipoxemia intermitente es condición de riesgo en el desarrollo físico y cognitivo de recién nacidos pretérmino. La identificación temprana de hipoxemia intermitente al dormir y su tratamiento oportuno son necesarios.

**Palabras clave:** Apnea, desarrollo, hipoxemia intermitente, polisomnografía nocturna, pretérmino, sueño activo, sueño quieto.

**ABSTRACT. Introduction:** There are few studies in preterm newborn nocturnal sleep. Our goal was to describe the nocturnal sleep architecture and respiratory events associated, like apnea and oxygen saturation in newborn less than 3 months postnatal life. **Material and method:** 30 newborn  $\leq 37$  gestation weeks, post-conceptual age  $\leq 3$  months, not hospitalized, were selected. Through 8 hours nocturnal sleep polysomnographic study they were rated. **Results:** The gestation weeks median was  $34 \pm 1.5$ , the age was  $43.5 \pm 25.5$  at the time of study. The quiet sleep total time was greater than the active sleep total time (Wilcoxon  $p = 0.411$ ). The central apnea index in active sleep total time ( $76.2 \pm 53.4$ ) was greater than quiet sleep total time ( $33.6 \pm 31.7$ ) Wilcoxon  $p = 0.026$ .  $\text{SaO}_2$  average median was 93.5%. The 27% of sleep total time we registered intermittent hypoxemia. **Conclusions:** The presence of intermittent hypoxemia in preterm newborn is a risk condition to cognitive and physical development. Sleeping intermittent hypoxemia early diagnosis and treatment is very important.

**Key words:** Apnea, development, intermittent hypoxemia, preterm, overnight polysomnography, dream active, dream still.

## INTRODUCCIÓN

La polisomnografía diurna (PSGd) ha permitido conocer la arquitectura de sueño de los recién nacidos (RN); los estudios nocturnos, en cambio, facilitan el conocimiento de la ciclicidad de sueño y vigilia, y la consolidación del sueño nocturno. La consolidación de estos patrones y su evolución son uno de los mayores cambios fisiológicos que ocurren durante los primeros meses de vida y dado que los RN pasan casi tres cuartas partes del día durmiendo (16 horas en promedio) indistintamente entre el día y la noche,<sup>1</sup> esto posibilita verificar los cambios que suceden en el organismo durante este período, tanto en la organización de la arquitectura de sueño como en la respiración. Aunque estos tiempos

prolongados de sueño han facilitado investigaciones sobre la arquitectura del sueño de RN, la mayoría de éstas se basan en polisomnografías (PSG) con duración menor a 4 horas, realizadas durante el día, en unidades de cuidados intensivos neonatales y en laboratorios de sueño;<sup>2-11</sup> pero son pocos los que reportan el sueño y respiración de los RN a través de PSG nocturnas (PSGn), y menos en la población de RN pretérmino (RNp) en nuestro país.<sup>12-15</sup>

En los RN se identifican 3 *estados de sueño* en las primeras semanas de vida posnatal;<sup>16</sup> sueño quieto (SQ), sueño activo (SA), y sueño indeterminado (SI); diferenciados de la vigilia por la actividad electroencefalográfica (EEG) y por variables como la frecuencia respiratoria, movimientos oculares, tono muscular,

movimientos corporales y vocalizaciones. El tiempo total de cada estado de sueño muestra cambios importantes durante el primer año de vida, pues la proporción de SQ incrementa, el SI disminuye, y el SA permanece estable,<sup>17</sup> los ciclos de sueño (SQ-SA-SI) son de menor duración a esta edad en comparación con los adultos.<sup>18</sup> El SA es la etapa de inicio más común en los infantes menores de 3 meses<sup>19</sup> y en la cual son más frecuentes los despertares, especialmente en los primeros 6 meses de vida.<sup>20</sup> En ocasiones sólo se observan ligeros movimientos del cuerpo sin llegar al despertar, estos eventos (microdespertares) son la respuesta protectora para terminar eventos riesgosos para la vida, la posición en que duerme el RN (supina o prona) resulta importante para favorecer o limitar esta respuesta,<sup>21-23</sup> los microdespertares también facilitan la activación transitoria del sistema nervioso simpático y tienen implicaciones cardiovasculares, en los prematuros se registran incrementos en la tasa cardíaca y cambios en la ventilación.<sup>24,25</sup>

La morbilidad respiratoria en los neonatos está vinculada a la relativa inmadurez fisiológica y metabólica, y su respuesta respiratoria a la hipoxemia e hipercapnia está atenuada.<sup>26-28</sup> Los niveles de saturación de oxígeno ( $\text{SaO}_2$ ) en el organismo están en función de la presión parcial de oxígeno en el ambiente, y su regulación es una de las principales adaptaciones que experimenta el RN a nivel del aparato respiratorio y cardiovascular.<sup>29</sup> Las condiciones ambientales de altura, principalmente la hipoxia hipobárica hace que los periodos de adaptación del RN sean diferentes en relación con aquéllos que han nacido bajo condiciones de normoxia a nivel del mar. Se ha reportado que la  $\text{SaO}_2$  promedio alcanzada en la altura (arriba de los 2,000 metros sobre el nivel del mar) en RN a término, sanos, en los primeros 4 meses de vida y durante el sueño, ha sido entre 88-93%,<sup>30-32</sup> lo cual impone también una desventaja respiratoria durante el sueño, pues durante los diferentes estados de sueño del RN es posible observar diferencias en el patrón respiratorio. Durante el SA se muestra gran irregularidad, lo cual facilita la presencia de apneas; mientras que en SQ se mantiene un patrón respiratorio regular. Aunque la apnea central es la más frecuente (70%), y su incidencia es inversamente proporcional a la edad gestacional,<sup>33</sup> también se presentan apneas obstructivas y mixtas, siendo menos frecuentes las obstructivas, éstas tienen menor incidencia hasta los 2 primeros meses de edad (0.6-2 eventos obstructivos por hora de sueño), también se ha demostrado que en los primeros meses esta apnea cuenta con un componente central,<sup>34,35</sup> y sólo algunos meses después son consecuencia de diversas anomalías de la vía aérea superior.<sup>35</sup>

Son pocos los estudios que describen el sueño nocturno de RN y aun menos en RNp. En México son escasos. En este contexto, nuestro objetivo fue describir el sueño nocturno y los eventos respiratorios asociados, como apnea y saturación de oxígeno en RNp menores de 3 meses de edad posnatal canalizados a la Clínica de Trastornos de Sueño (CTS) de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), para descartar apneas asociadas a desaturación de oxígeno. Se trata de una muestra clínica de RN en la Ciudad de México.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio transversal, descriptivo y observacional de una muestra no probabilística de RNp remitidos del departamento de Neonatología del Hospital General de México «Dr. Eduardo Liceaga» a la CTS de la UNAM para evaluar sus patrones respiratorios durante el sueño por medio de PSGd y descartar apneas asociadas a desaturación de oxígeno. De la población de RN enviados para tal diagnóstico en el periodo de 2010 a 2011, *seleccionamos* bajo los siguientes criterios a los RN que podrían ser registrados bajo una PSGn: a) aquéllos que tuvieran edad gestacional menor a 37 semanas, b) que no estuvieran hospitalizados al momento de realizar la PSGn, y c) que los padres aceptaran que sus hijos fueran registrados bajo polisomnografía durante la noche. *Excluimos*: aquéllos que tuvieran otras comorbilidades como infección respiratoria, enfermedades neurológicas y malformaciones craneoencefálicas. De acuerdo con los estándares éticos, los padres de los RN seleccionados firmaron un consentimiento informado de participación. El proyecto fue aprobado por el comité ético de la Facultad de Medicina de la UNAM.

## Procedimiento

A los RN seleccionados se les realizó un estudio PSGn en la CTS de la Facultad de Medicina de la UNAM con duración promedio de 8 horas de registro, (de las 22:00 a las 06:00 h). El registro PSGn se realizó bajo las siguientes condiciones: en una habitación de 4 x 3.5 m, los RN fueron colocados al centro y en la parte superior de la cama (de 1.9 x 1.4 m) sobre una cuña con ángulo de 30 grados, colocando su cabeza sobre la parte más alta de la cuña y manteniendo, durante el registro, la posición supina y/o lateral. Todos los RNp durmieron solos en la cama, pero bajo el cuidado de la mamá, quien permaneció en la habitación durante todo el tiempo del registro y se acercaba al bebé sólo para proporcionar cuidados básicos, como alimentación y aseo. La alimentación de los bebés fue alternada con lactancia materna y leche de fórmula. Todos los

RNp estuvieron bajo tratamiento de xantinas (teofilina), prescrita por el especialista neonatólogo ajeno a la investigación (la dosis prescrita era de 5 mg/kg cada 8 horas vía oral), siendo el único medicamento administrado durante el registro nocturno. Los registros PSGn fueron videograbados para identificar los momentos de acercamiento al bebé, tanto de la madre como de los técnicos y que eran fuente de artefactos en el registro PSG y en las diferentes variables registradas.

La PSGn se realizó en polígrafos digitales «Alice Sleepware» (versión 5, Copyright, 1999, 2010 Respiromics, Inc. USA). Siguiendo los estándares establecidos por la *American Academy of Sleep Medicine* (AASM)<sup>36</sup> se utilizó montaje monopolar bilateral con las variables: EEG (actividad eléctrica cerebral) con derivaciones F3-M2, F4-M1, C3-M2, C4-M1, O1-M2, O2-M1; EMGm (electromiograma de mentón), EKG (electrocardiograma con derivación DII modificada), flujo respiratorio con termistor oronasal pediátrico (Pro-tech, USA), con las bandas de pletismografía por inductancia pediátricas (Pro-tech, USA) se detectó el movimiento respiratorio en tórax y abdomen, SaO<sub>2</sub> y ritmo cardíaco con sensor de pulso multisitio pediátrico (Masimo, USA).

Los registros PSG se calificaron bajo los criterios de estadificación para neonatos de Anders *et al.*,<sup>16</sup> para edad posconcepcional menor a 3 meses con los siguientes estadios de sueño: SA, caracterizado por movimiento rápido de los ojos, atonía muscular y actividad eléctrica cerebral de bajo voltaje, irregular, con frecuencias mixtas dentro del rango de theta y beta, patrón respiratorio y cardíaco es irregular. SQ, la actividad eléctrica cerebral es de alto voltaje y dentro del rango de frecuencias delta, presencia de tono muscular y ausencia de movimientos oculares rápidos, el patrón cardíaco y respiratorio es regular. SI, considerado también como sueño de transición, se observa la coexistencia de características electroencefalográficas tanto de sueño activo como quieto.

Para los eventos respiratorios, microdespertares y SaO<sub>2</sub> se siguieron las recomendaciones normadas por la AASM<sup>36</sup> para la edad pediátrica durante los registros PSG.

Consideramos la *apnea central* como la pausa respiratoria donde no hay flujo aéreo nasal u oral ni movimientos respiratorios torácicos y abdominales, con duración  $\geq 20$  seg, o 2 ciclos respiratorios asociados a un microdespertar o desaturación de oxígeno  $\geq 3\%$  respecto de la saturación basal.

La *apnea obstructiva* se definió como la ausencia o reducción de más de 90% de la amplitud de la señal del flujo respiratorio, durante al menos 2 ciclos respiratorios y con presencia de esfuerzo respiratorio torácico-abdominal.

La *apnea mixta* es el evento respiratorio que reúne las características de una apnea central durante la parte inicial del evento, y de una apnea obstructiva durante la parte final del mismo y con duración de al menos 2 ciclos respiratorios.

La *respiración periódica* (RP) es el patrón de respiración constituido por 3 o más episodios de apnea central de al menos 3 segundos de duración cada una, separadas por 20 segundos o menos de respiración normal. La RP se consideró significativa a partir de 5% del tiempo total de sueño.

*Desaturación*: la disminución de la SaO<sub>2</sub> en 3% respecto de los valores basales en cada época de 30 segundos, fue considerada como significativa.

Los *microdespertares*: se consideraron como el cambio abrupto en la amplitud o frecuencia de la actividad EEG que incluye el rango theta, alfa y/o frecuencias rápidas de más de 16 Hz (pero no husos de sueño) con duración mínima de 3 segundos y no mayor a 15, asociados a cambios en la frecuencia cardíaca y en la actividad electromiográfica mentoniana.

La frecuencia de apneas y microdespertares fue calculada como *índices*, dividiendo el número total de eventos entre el número total de horas de sueño.

### Análisis estadístico

La distribución de los datos obtenidos de la arquitectura de sueño y las variables cardiorrespiratorias se expresaron en medianas y rangos. Se utilizó la prueba de comparación pareada de Wilcoxon para analizar las diferencias entre la duración de los estados de sueño (SA, SQ, SI) y las alteraciones respiratorias en cada uno de éstos. Se realizó una comparación entre grupos con la prueba U de Mann-Whitney considerando la edad al momento del estudio, la edad gestacional y el sexo. Los valores  $p < 0.05$  se consideraron estadísticamente significativos.

### RESULTADOS

Durante el período 2010-2011 fueron remitidos para estudio diagnóstico a la CTS, 277 RN prematuros con sospecha de alteraciones respiratorias durante el sueño, provenientes del departamento de Neonatología del Hospital General de México, de esta población 229 no cumplían con los criterios de inclusión (b). De los RNp que si cumplieron los criterios ( $n = 48$ ), 15 padres rechazaron participar y 3 no asistieron al RPGn. El total de la muestra estudiada fueron 30 niños, a quienes se les realizó un registro PSGn con duración promedio de 8 horas. Fueron 8 niñas y 22 niños. La mediana para la edad gestacional fue de  $34 \pm 1.5$  semanas y la edad al

momento del estudio  $43.5 \pm 25$  días. La mediana de la talla al nacimiento fue  $44 \pm 3.3$  cm y del peso al nacer  $1990 \pm 295$  g. Los valores de la prueba de Apgar en la primera valoración fueron:  $7 \pm 1$  y para la segunda valoración  $9 \pm 1$ .

En la *arquitectura de sueño* evaluamos el tiempo total de sueño (TTS) y el proporcional a cada etapa (SA, SQ, SI) así como el número de períodos de cada una de éstas. Los valores obtenidos se muestran en la tabla 1. El tiempo total de SQ (TTSQ) resultó mayor en comparación con el tiempo total de SA (TTSA), pero sin diferencia significativa (Wilcoxon  $p = 0.411$ ); sin embargo, el TTSA tuvo el mayor número de períodos en comparación con el TTSQ, mostrando diferencias significativas (Wilcoxon  $p = 0.019$ ). De los 30 niños, 20 (67%) iniciaron el sueño en la etapa de SA, el resto ( $n = 10$ , 33%) lo iniciaron en SQ. Dividiendo la muestra en dos grupos por semanas de edad gestacional (SDG) se obtuvo que de los RN de 32-34 SDG ( $n = 18$ ) 77% iniciaron el sueño en SA, el resto en SQ. Los RN de 35-36 SDG ( $n = 12$ ) 50% iniciaron el sueño en SQ y 50% en SA.

De las *alteraciones respiratorias*, de acuerdo con los criterios de marcación de la AASM, las apneas centrales, los ciclos de respiración periódica y las hipopneas estuvieron asociadas a desaturación de oxígeno ( $\geq 3\%$  respecto de la saturación basal), excepto las apneas obstructivas.

Los valores relacionados con las apneas centrales, sus variaciones en duración y su distribución en las etapas de SQ y SA, así como los porcentajes de RP durante el TTS se presentan en la tabla 2, también se muestran los valores relacionados con las hipopneas, apneas obstructivas (no se registraron apneas mixtas). El índice de apneas centrales (IAC) fue mayor durante los períodos de SA en comparación con los períodos

de SQ teniendo diferencias significativas entre ellos (Wilcoxon  $p = 0.026$ ).

Se registró  $\text{SaO}_2 \leq 90\%$  (hipoxemia) durante 27% del TTS y estuvo asociada a los eventos respiratorios reportados, presentándose de forma intermitente. La frecuencia cardíaca, el total de despertares y el índice de microdespertares se presentan en la tabla 3. En la figura 1 se presenta la distribución de la  $\text{SaO}_2 \leq 90\%$  (hipoxemia) según la edad gestacional de los RNp.

Se exploró la covarianza entre las variables ya mencionadas, encontrando que las tres diferentes etapas de sueño (SA, SQ, SI) se vincularon con algunas variables de respiración y la edad del RN al realizarse el estudio: el TTSQ tuvo correlación negativa con el IAC ( $-0.011$ ), el tiempo total de SI (TTSI) también se correlacionó negativamente con la edad al momento del estudio ( $-0.033$ ), para el TTSA su correlación fue positiva con la  $\text{SaO}_2 \leq 90\%$  (hipoxemia). Entre los microdespertares y los diferentes índices de pausas respiratorias no hubo ninguna correlación.

La edad de los RN al momento del estudio dio la posibilidad de ser una variable explicativa respecto de los cambios mostrados en otras variables, por lo cual se dividió la muestra en dos grupos de 15 niños cada uno:  $a < 44$  días de vida posnatal, y  $b \geq 44$  días de vida posnatal, realizamos una comparación de grupos con la prueba U de Mann-Whitney para todas las variables relacionadas con arquitectura de sueño y respiración. Sólo la  $\text{SaO}_2$  promedio mostró diferencias significativas entre los dos grupos de edad posnatal, siendo para el grupo menor de 44 días de vida posnatal, 90.4% y para el grupo de 44 o más días de vida posnatal, 94.8%. Al dividir la población por sexo (hombres y mujeres) no resultaron diferencias significativas para ninguna de las variables estudiadas.

Finalmente, de las 8 horas promedio de registro nocturno se evaluó en qué parte de la noche se presentaba

**Tabla 1.** Valores relacionados con la arquitectura de sueño en los RNPT.

	Mediana	Mínimo	Máximo	Percentiles 25-75
Tiempo total de sueño (min)	402.5	294.5	441	379.7-422.1
Tiempo total sueño activo (min)	181.7	71.5	278.5	147.3-242.3
TTSA%	47.3	18.7	71.3	36.5-55.4
Períodos de SA	19	8	40	15.7-27.5
Tiempo total sueño quieto (min)	196.2	98.5	305	164.8-252.8
TTSQ%	51.2	25	79.4	42.2-60.8
Períodos SQ	13.5	8	33	11-20
Tiempo total sueño indeterminado (min)	4.5	0	42	0-11.8
TTSI%	1.3	0	10.7	0-3
Períodos de SI	2	0	12	0-4

SA: Sueño activo, TTSA: Tiempo total de sueño activo; SQ: Sueño quieto; TTSQ: Tiempo total de sueño quieto; SI: Sueño indeterminado; TTSI: Tiempo total de sueño indeterminado.



**Tabla 2.** Valores relacionados con variables respiratorias durante el TTS, SA, SQ.

	Mediana	Mínimo	Máximo	Percentiles 25-75
Índice de apneas centrales	51	8.7	92.7	34.7-75.2
Duración promedio apneas centrales (seg)	5.4	2.8	8.8	4.4-6.2
Duración máxima apneas centrales (seg)	11.2	7.5	24	9-12.9
Total de apneas en SA	200	35	558	128.7-246.2
IAC sueño activo	76.2	11.8	126.2	48.8-102.2
Total de apneas en SQ	119	8	583	76.5-169.7
IAC sueño quieto	33.6	3.3	114.7	26.2-57.9
Respiración periódica (%)	24.3	0	46	24.8-36.2
Índice de hipopneas	1.6	0.4	5.7	1-4.1
Duración promedio de hipopneas (seg)	10.2	6.8	12	7.5-11.7
Duración máxima de hipopneas (seg)	12.5	8	19	11-16.8
Total de hipopneas en SA	8	0	32	3-24.2
IH sueño activo	2.4	0	7.9	0.9-5
Total de hipopneas en SQ	6.5	0	23	2.2-11.5
IH sueño quieto	2.2	0	15.9	0.7-4
Índice de apneas obstructivas	0.2	0	1.6	0.1-0.4
Duración promedio apneas obstructivas (seg)	4.2	0	15	3.1-5.9
Duración máxima apneas obstructivas (seg)	5.2	0	15	3.2-7.1
Total de apneas obstructivas en SA	1	0	8	0.2-2.7
IAO sueño activo	0.2	0	4.2	0.02-0.6
Total de apneas obstructivas en SQ	0	0	5	0-0.7
IAO sueño quieto	0	0	1.6	0-0.2

SA: Sueño activo; SQ: Sueño quieto; IAC: Índice de apneas centrales; IH: Índice de hipopneas; IAO: Índice de apneas obstructivas.

**Tabla 3.** Valores de saturación de oxígeno, frecuencia cardíaca y microdespertares.

	Mediana	Mínimo	Máximo	Percentiles 25-75
SaO <sub>2</sub> - promedio %	93.5	86.8	98	89.7-95.6
SaO <sub>2</sub> - mínima %	80	63	93	77-85
SaO <sub>2</sub> ≤ 90% (min) hipoxemia*	109.2*	2	260	43-200
Frecuencia cardíaca promedio (lpm)	133.7	101.5	163.6	120.4-146
Índice de microdespertares	9.5	2.3	23.5	3.7-13.5
Total de despertares	31	9	67	17.7-40.5

\*109.2 minutos de hipoxemia intermitente corresponden a 27% del TTS.

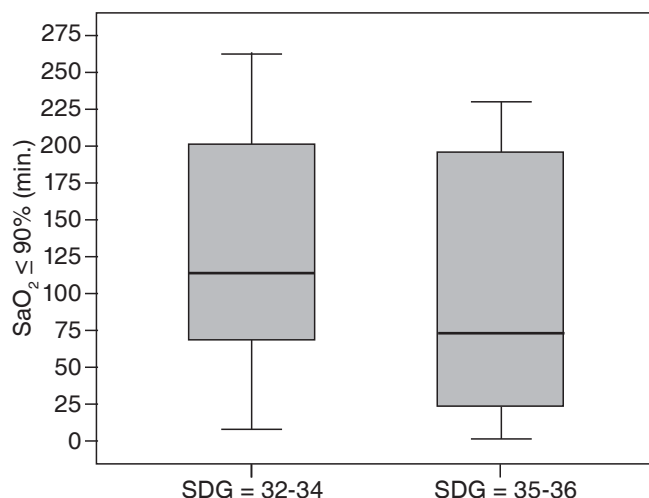
la mayor frecuencia de alteraciones respiratorias, entonces, dividimos la noche en dos períodos de 4 horas cada uno (10 pm-2 am y 2 am-6 am), y encontramos que sólo en 16 de los 30 niños más de 50% del total de sus apneas tienen lugar en la segunda mitad de la noche (2 am-6 am).

## DISCUSIÓN

Al describir la arquitectura del sueño nocturno y los eventos respiratorios asociados, descubrimos la presencia de *hipoxemia intermitente* (SaO<sub>2</sub> ≤ 90%) alrededor de un cuarto del tiempo total del registro PSGN (27% del tiempo total de sueño).

Otro de nuestros hallazgos fue que la SaO<sub>2</sub> promedio (93.5%) de los nacidos pretérmino de nuestra muestra coincidió con los datos obtenidos en otras investigaciones,<sup>30-32</sup> sobre la SaO<sub>2</sub> promedio alcanzada en la altura (93%) con población de RN sanos en los primeros meses de vida posnatal.

La edad posnatal del RN conlleva cambios estructurales y funcionales constantes en diversos sistemas como el respiratorio y neurológico, involucrados en la eficacia e ineficacia de la adaptación respiratoria posnatal ante las diversas fallas de oxigenación al organismo. Al dividir nuestra población en dos grupos a partir de su edad posnatal (< 44 días de vida, y ≥ 44 días de vida), la SaO<sub>2</sub> promedio fue nuevamente la variable que mostró



**Figura 1.** Se muestra la distribución de la  $\text{SaO}_2 \leq 90\%$  (hipoxemia) en función de la edad gestacional de los RNp. Para el grupo de 32-34 SDG la mediana fue más alta ( $112.5 \pm 134.8$ ), para el grupo de 35-36 SDG los valores de la mediana fueron  $72.7 \pm 180.9$ . Lo cual implica que a menor edad gestacional, mayor es el tiempo de hipoxemia intermitente que los RNp pasan mientras están dormidos. El grupo de RNp más pequeño presentó el tiempo de hipoxemia intermitente más amplio de toda la muestra de RNp.

diferencias significativas, siendo la más baja en el grupo de menor edad posnatal y con predominio en SA como es de esperarse dada la variabilidad en las constantes vitales propias de dicha etapa de sueño.

El resto de las variables respiratorias y de arquitectura de sueño no tuvieron diferencias significativas, lo cual sugiere que para los primeros tres meses de vida en los RNp de nuestra muestra, una de las principales dificultades en la vida posnatal es mantener una normoxia constante.

En nuestro país (Ciudad de México -2,240 msnm-) no hay investigaciones sobre la normoxia en RNp; sin embargo, se han reportado saturaciones entre 88-93% en alturas mayores a los 2,000 msnm en RN de término, sanos, durante los primeros cuatro meses de vida, muy cercanos a los límites de desaturación ( $\text{SO}_2 < 90\%$ ) incluso, a mayor altura (3,000 msnm) alcanzando niveles de desaturación menores a 90%.<sup>30</sup> En nuestra muestra la mediana del porcentaje de  $\text{SaO}_2$  promedio fue de 93.5%. Estos niveles de saturación en la altura se convierten en una desventaja durante el sueño y se traducen en un mayor riesgo de hipoxemia asociado a las diferentes pausas respiratorias presentes al dormir, cuando éstas se asocian a desaturación.

Las fallas en la regulación de la respiración son propias de la población de RNp, esta condición fisiológica característica se potencializa en condiciones am-

bientales de altura. Hemos mostrado dos condiciones de hipoxemia que los RNp de nuestra muestra viven: aquella causada por la altura y aquella derivada de su condición de prematuridad.

Se ha demostrado que el sistema nervioso central (SNC) puede sufrir daños importantes causados por su exposición, tanto a hipoxemia crónica continua como intermitente durante el sueño; y el impacto de éstos está mediado por la severidad y duración de la hipoxemia, así como por la edad del RN. A través de la investigación básica se han demostrado los daños específicos al SNC, tal es el caso de: disminución significativa en el alcance de la mielinización, especialmente en el cuerpo calloso,<sup>37</sup> en el hipocampo, regiones corticales (corteza prefrontal) y subcorticales,<sup>38,39</sup> incluso pérdida de células neurales y estrés oxidativo,<sup>40</sup> reducción en el tamaño de órganos como el hígado y retraso en el crecimiento del cuerpo,<sup>41</sup> así como impedimentos en el sistema motor-visual y en el movimiento fino y grueso.<sup>42,43</sup> Nuestros resultados mostraron que cerca de 2 horas del registro PSGn, la  $\text{SaO}_2$  estuvo por debajo de 90% de forma intermitente, este resultado es relevante si consideramos el TTS que el RNp invierte en dormir durante el día (16 h) entonces, durante una cuarta parte del TTS hay una disminución del aporte de oxígeno a su organismo, lo cual posibilita la presencia de daños estructurales en el SNC del RNp y sus consecuencias funcionales en el desarrollo, manifestadas no en lo inmediato, sino a largo plazo (déficits cognitivos y conductuales, alteraciones en procesos de memoria, en el desarrollo de funciones auditivas y de lenguaje, en el movimiento fino y grueso) como se ha mostrado a través de algunas investigaciones básicas.

Particularmente sobre la hipoxemia intermitente, no sólo se ha investigado el daño que causa, también se ha demostrado la reversibilidad de éstos<sup>44</sup> pues al regresar a la normoxia durante los períodos críticos de desarrollo, es posible que las neuronas recuperen su función normal. Aquí toma relevancia clínica la posibilidad de limitar los daños causados por la hipoxia intermitente, haciendo la elección oportuna del tratamiento: el empleo de fármacos –metilxantinas, doxapram–, oxígeno por puntas nasales, presión de distensión continua por vía nasal o presión positiva intermitente nasal. Se busca restablecer la normoxia durante el sueño. La demora en el diagnóstico y tratamiento de las alteraciones respiratorias durante el sueño pueden generar daños irreversibles en estructuras cerebrales vulnerables (como lo han mostrado las investigaciones básicas).

Para el diagnóstico clínico de los trastornos respiratorios y la hipoxemia intermitente o crónica durante el sueño existe actualmente una amplia gama de métodos. No se reducen exclusivamente a la polisomnografía

convencional (monitor tipo I –estándar de referencia–), existen otros estudios simplificados portátiles que proporcionan información sobre parámetros específicos como ventilación, electrocardiograma, y oximetría (tipo III) como la poligrafía respiratoria, incluso aquéllos que sólo registran de forma continua un parámetro (tipo IV) como la  $\text{SaO}_2$  a través de la monitorización continua de la saturación de la hemoglobina en sangre arterial mediante mediciones no invasivas como la pulsioximetría, pues importa monitorear no sólo la presencia de episodios de apnea, sino la existencia de hipoxemia intermitente y/o continua. Nuestro estudio sugiere la posibilidad de realizar estudios longitudinales con un mayor número de casos, empleando técnicas diagnósticas de bajo costo y no invasivas, y con uso no restringido a los laboratorios de sueño o salas de hospitalización, sino a monitorización domiciliaria. El uso de estas técnicas permitiría diferenciar distintas condiciones de apnea en los RN prematuros y no tomar esta población como homogénea.

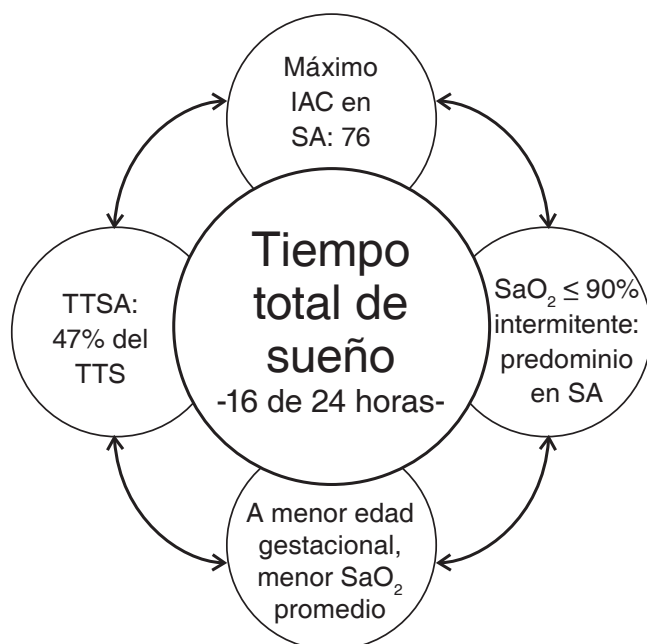
En cuanto a la *arquitectura de sueño*, nuestros resultados confirman lo planteado por algunos investigadores respecto al SI, pues éste disminuye mientras mayor es la edad de los bebés al momento del estudio;<sup>17</sup> sin embargo, la proporción entre el TTS quieto y activo fue semejante, a diferencia de los hallazgos en otros estudios<sup>18</sup> que han indicado una mayor cantidad de SA en proporción al SQ. Estas diferencias pueden derivarse de aspectos metodológicos entre los estudios de referencia y el nuestro, pues gran parte de las investigaciones reportan registros de corta duración y realizados durante el día; nuestros registros fueron nocturnos, y la población aunque su rango de edad gestacional fue entre 32 y 36 semanas, la edad al momento del estudio osciló entre 12 y 99 días, coincidiendo una parte de la población con el rango de edad (3-4 meses) en el que otros investigadores<sup>41,42</sup> han identificado el inicio de la consolidación del sueño nocturno. Aun con una muestra clínica como la de nuestro estudio fue posible corroborar que 77% de ésta inicia el sueño en SA, como lo han mostrado otros investigadores,<sup>19</sup> incluso los RNp más pequeños de edad gestacional (32-34 SDG) tuvieron mayor predominio de inicio en SA que los de mayor edad gestacional (35-36 SDG).

En relación con la ventilación, se sabe que durante la etapa de SA la respuesta respiratoria a la hipoxia e hipercapnia esta atenuada, la respiración es irregular y hay hipotonía generalizada,<sup>18,26-28</sup> lo cual facilita la presencia de un mayor número de eventos respiratorios durante esta fase (SA) en comparación con las otras dos fases de sueño (SQ, SI). En nuestro estudio fue durante la fase de SA que se registró el mayor número de apneas, tanto centrales como hipopneas y obstructi-

vas (aunque estas últimas con frecuencia significativamente menor), lo cual sumado a los microdespertares relacionados con algunas de estas apneas favoreció la fragmentación de esta etapa de sueño. Sin embargo, respecto del SQ, aunque en la literatura se afirma<sup>26-28</sup> que durante esta etapa la respiración mantiene un patrón regular, pero nuestros resultados indican que durante el SQ también se presentó un número considerable de apneas centrales asociadas a desaturación de oxígeno ( $\geq 3\%$  de saturación de oxígeno respecto de la saturación basal) bajo una relación inversamente proporcional, pues la frecuencia de apneas era menor cuando el TTS quieto era mayor, este hecho corrobora la morbilidad respiratoria relacionada con la inmadurez fisiológica y metabólica característica de los nacidos prematuros,<sup>22,23</sup> pues fueron los niños más pequeños de edad gestacional quienes presentaron menor cantidad de SQ. En nuestra muestra de RNp las apneas obstructivas tuvieron baja frecuencia y aunque cumplían con los criterios de marcación desde la AASM, no estuvieron asociadas a desaturación de oxígeno.<sup>34,47</sup>

Finalmente, mostramos que en los RNp de nuestro estudio la distribución de las apneas no tuvo una tendencia significativa hacia alguna parte de la noche, entonces durante cualquier momento del sueño nocturno se presentaban apneas, y en consecuencia disminución en la  $\text{SaO}_2$  de forma intermitente.

Este trabajo confirma que para nuestra muestra de RNp, los primeros meses de vida son importantes para su desarrollo, si consideramos el tiempo que pasan dormidos durante este período de vida posnatal, y la velocidad de cambios biológicos que suceden durante el sueño, donde no sólo toman lugar los cambios esperados en el proceso de maduración del organismo, sino aquéllos que se tornan en factores de riesgo en la vida del niño, tanto a corto como a largo plazo. En la figura 2 resumimos los cuatro hallazgos de nuestro estudio respecto del sueño nocturno de RNp (con apneas asociadas a desaturación de oxígeno) que, ubicados en el TTS que duerme un RN, resultan en una combinación que coloca en riesgo al bebé durante la noche. Realizar registros PSG nocturnos a RNp no hospitalizados no es una práctica común en la medicina del sueño, menos aún en aquellas disciplinas y especialidades implicadas en el desarrollo neonatal e infantil, de aquí que nuestros resultados posibiliten líneas de investigación a largo plazo y considerando muestras mayores que nos permitan diferenciar sus condiciones de apnea para no considerar esta población como homogénea; y que cualquiera que sea el origen de la hipoxemia, los estudios longitudinales nos permitan evaluar el impacto que ésta pueda tener en el desarrollo físico y cognitivo del niño.



**Figura 2.** En las 16 horas promedio que duermen durante el día los RNp, se identifican cuatro factores que conjuntamente favorecen riesgos y daños en el organismo, no sólo de forma inmediata sino a largo plazo: el TTSA ocupa casi 8 horas del TTS y durante esta etapa se presenta el máximo índice de apneas centrales (IAC), así como el mayor tiempo de hipoxemia intermitente. La SaO<sub>2</sub> promedio fue proporcionalmente menor, cuanto menor fue edad gestacional.

### Agradecimientos

A Lourdes Galicia-Polo por la asistencia técnica durante la investigación, y al CONACyT por el apoyo otorgado para estudios de posgrado a Guadalupe Domínguez-Sandoval.

### REFERENCIAS

- Sheldon SH, Ferber R, Kryger M, Gozal D. ed. *Principles and practice of pediatric sleep medicine*. China: Elsevier; 2014. p. 17-23, 221-230.
- Ellingson RJ, Peters JF. *Development of EEG and daytime sleep patterns in normal full-term Infants during the first 3 months of life: longitudinal observations*. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1980;49(1-2):112-124.
- Curzi-Dascalova L, Lebrun F, Korn G. *Respiratory frequency according to sleep states and age in normal premature infants: a comparison with full term infants*. *Pediatr Res* 1983;17(2):152-156.
- Curzi-Dascalova L, Christova-Guéorguieva E. *Respiratory pauses in normal prematurely born infants. A comparison with full-term newborns*. *Biol Neonate* 1983;44(6):325-332.
- Curzi-Dascalova L, Gaudebout C, Dreyfus-Brisac C. *Respiratory frequencies of sleeping infants during the first months of life: Correlations between values in different sleep states*. *Early Hum Dev* 1981;5(1):39-54.
- Curzi-Dascalova L, Peirano P, Christova E. *Respiratory characteristics during sleep in healthy small-for-gestational age newborns*. *Pediatrics* 1996;97(4):554-559.
- Holditch-Davis D, Scher M, Schwartz T, Hudson-Barr D. *Sleeping and waking state development in preterm infants*. *Early Hum Dev* 2004;80(1):43-64.
- Scher MS, Johnson MW, Holditch-Davis D. *Cyclicity of neonatal sleep behaviors at 25 to 30 weeks' postconceptional age*. *Pediatr Res* 2005;57(6):879-882.
- Brandon DH, Holditch-Davis D, Winchester DM. *Factors affecting early neurobehavioral and sleep outcomes in preterm infants*. *Infant Behav Dev* 2005;28(2):206-219.
- Arditi-Babchuk H, Feldman R, Eidelman AI. *Rapid eye movement (REM) in premature neonates and developmental outcome at 6 months*. *Infant Behav Dev* 2009;32(1):27-32. doi: 10.1016/j.infbeh.2008.09.001.
- Weisman O, Magori-Cohen R, Louzoun Y, Eidelman AI, Felman R. *Sleep-wake transitions in premature neonates predict early development*. *Pediatrics* 2011;128(4):706-714. doi: 10.1542/peds.2011-0047.
- Navelet Y, Benoit O, Bouard G. *Nocturnal sleep organization during the first months of life*. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1982;54:71-78.
- Ferri R, Curzi-Dascalova L, Arzimanoglou A, Bourgeois M, Beaud, Ch, Lahorgue M, et al. *Heart rate variability during sleep in children with partial epilepsy*. *J Sleep Res* 2002;11:153-60.
- Hayes M, Akilesh M, Fukumizu M, Gilles A, Sallinen B, Troese M, Paul J. *Apneic preterms and methylxanthines: arousal deficits, sleep fragmentation and suppressed spontaneous movements*. *J Perinatol* 2007;27:782-9.
- Hernández CJ, de León RJ, Olmos GAG. *Utilidad clínica de la poligrafía en los neonatos*. *Rev Mex Pediatr* 2004;71(1):28-32.
- Anders T, Emde R, Parmelee A. *A manual of standardized terminology, techniques and criteria for scoring of states of sleep and wakefulness in newborn infants*. Los Angeles, California: UCLA brain information service/ BRI publications office; 1971.
- Ficca G, Fagioli I, Salzarulo P. *Sleep organization in the first year of life: Developmental trends in the quiet sleep-paradoxical sleep cycle*. *J Sleep Res* 2000;9(1):1-4.
- Curzi-Dascalova L, Figueroa JM, Eiselt M, et al. *Sleep state organization in premature infants of less than 35 weeks' gestational age*. *Pediatr Res* 1993;34(5):624-628.
- Coons S, Guilleminault C. *Development of sleep-wake patterns and non-rapid eye movement sleep stages during the first six months of life in normal infants*. *Pediatrics* 1982;69(6):793-798.
- Richardson HL, Parslow PM, Walker AM, Harding R, Horne RS. *Maturation of the initial ventilator response to hypoxia in sleeping infants*. *J Sleep Res* 2007;16(1):117-127.
- Dickman SJ. *Dimensions of arousal: wakefulness and vigor*. *Human Factors* 2002;44(3):429-442.



22. Orenstein SR. *The prone alternative*. Pediatrics 1994;94(1):104-105.
23. Goto K, Mirmiran M, Adams M, et al. *More awakenings and heart rate variability during supine sleep in preterm infants*. Pediatrics 1999;103(3):603-609.
24. Curzi-Dascalova L, Kauffmann F, Gaultier C, Caldas de Amorim RH. *Heart rate modifications related to spontaneous body movements in sleeping premature and full-term newborns*. Pediatr Res 1999;45(4 Pt 1):515-518.
25. Yiallourou SR, Witcombe NB, Sands SA, Walker AM, Horne RS. *The development of autonomic cardiovascular control is altered by preterm birth*. Early Hum Dev 2013;89(3):145-152. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2012.09.009.
26. Bauer J, Maier K, Linderkamp O, Hentschel R. *Effects of caffeine on oxygen consumption and metabolic rate in very low birth weight infants with idiopathic apnea*. Pediatrics 2001;107(4):660-663.
27. Arimany J, Camarasa F, Cardesa J, et al. *Síndrome de la muerte súbita del lactante (SMSL)*. Libro Blanco. 2da ed. España: Grupo de Trabajo para el Estudio y Prevención de la Muerte Súbita Infantil de la Asociación Española de Pediatría (GEMPSI de la AEP); 2003. p.46-54.
28. Fernández-López T, Ares Mateos G, Carabaño Aguado I, Sopena Corviños J. *El prematuro tardío: el gran olvidado*. Rev Pediatr Aten Primaria 2012;14(55):e23-e28.
29. Valero RWR, Hanco ZI, Coronel BM, Dueñas CJR. *Características del período de adaptación del recién nacido en la altura*. Acta Med Per 2009;26(3):151-155.
30. Niermeyer S, Shaffer EM, Thilo E, Corbin C, Moore LG. *Arterial oxygenation and pulmonary arterial pressure in healthy neonates and infants at high altitude*. J Pediatr 1993;123(5):767-772.
31. Kamlin CO, O'Donnell CP, Davis PG, Morley CJ. *Oxygen saturation in healthy infants immediately after birth*. J Pediatr 2006;148(5):585-589.
32. Dueñas E, Bazarro MA, Durán-Cantolla J, Gonzáles-García M, Torres-Duque CA. *Patrón del sueño y saturación de oxígeno en niños sanos menores de 18 meses a 2.640 metros de altitud*. Iatreia Revista Médica Universidad de Antioquia 2013;27(4-S).
33. Eichenwald EC, Aina A, Stark AR. *Apnea frequently persists beyond term gestation in infants delivered at 24 to 28 weeks*. Pediatrics 1997;100(3 Pt 1):354-359.
34. Finer NN, Barrington KJ, Hayes BJ, Hugh A. *Obstructive, mixed, and central apnea in the neonate: physiologic correlates*. J Pediatr 1992;121(6):943-950.
35. Katz ES, Mitchell RB, D'Ambrosio CM. *Obstructive sleep apnea in infants*. Am J Respir Crit Care Med 2012;185(8):805-816. doi: 10.1164/rccm.201108-1455CI.
36. *The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications*. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2012.
37. Kanaan A, Farahani R, Douglas RM, Lamanna JC, Haddad GG. *Effect of chronic continuous or intermittent hypoxia and reoxygenation on cerebral capillary density and myelination*. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2006;290(4):R1105-R1114.
38. Morell M, Twigg G. *Neural consequences of sleep disordered breathing: the role of intermittent hypoxia*. In: Roarch R, Wagner P, Hackett P, editors. *Hypoxia and exercise*. USA: Springer; 2007. p.75-88.
39. Zhang SX, Wang Y, Gozal D. *Pathological consequences of intermittent hypoxia in the central nervous system*. Compr Physiol 2012;2(3):1767-1777. doi: 10.1002/cphy.c100060.
40. Gozal D, Kheirandish L. *Oxidant stress and inflammation in the snoring child: confluent pathways to upper airway pathogenesis and end-organ morbidity*. Sleep Med Rev 2006;10(2):83-96.
41. Fahanani R, Kanaan A, Gavrialov O, et al. *Differential effects of chronic intermittent and chronic constant hypoxia on postnatal growth and development*. Pediatr Pulmonol 2008;43(1):20-28.
42. Raman L, Georgieff MK, Rao R. *The role of chronic hypoxia in the development of neurocognitive abnormalities in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia*. Dev Sci 2006;9(4):359-367.
43. Sans-Capdevila O, Gozal D. *Consecuencias neurobiológicas del síndrome de apnea del sueño infantil*. Rev Neurol 2008;47(12):659-664.
44. Douglas RM, Miyasaka N, Takahashi K, Latuszek-Barrantes A, Haddad GG, Hetherington HP. *Chronic intermittent but not constant hypoxia decreases NAA/Cr ratios in neonatal mouse hippocampus and thalamus*. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2007;292(3):R1254-R1259.
45. Henderson JM, France KG, Owens JL, Blampied NM. *Sleeping through the night: the consolidation of self-regulated sleep across the first year of life*. Pediatrics 2010;126(5):e1081-e1087. doi: 10.1542/peds.2010-0976.
46. Russell ChK, Robinson L, Ball H. *Infant sleep development: Location, feeding and expectations in the post-natal period*. Open Sleep J 2013;6(Suppl 1:M9):68-76.
47. Waggner TB, Frantz ID 3rd, Cohlman BA, Stark AR. *Mixed and obstructive apneas are related to ventilatory oscillations in premature infants*. J Appl Physiol 1989;66(6):2818-2826.

✉ **Correspondencia:**

Dra. Guadalupe Domínguez-Sandoval  
Facultad de Estudios Superiores Iztacala, UNAM.  
Avenida de los Barrios Núm. 1, Colonia Los Reyes  
Iztacala, 54090, Tlalnepantla, Estado de México.  
Tel: (52-55) 5623-1205  
Correo electrónico:  
gdominguez@campus.iztacala.unam.mx  
gdomisand@gmail.com

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.