

Artículo original

Problemas respiratorios durante el sueño en lactantes nativos del altiplano argentino

Dres. José Alduncin*, Nora Grañana*, Francisco Follett*, Gabriel Musante*, Francisco Milberg*, Gerardo Vogler** y Manuel Rocca Rivarola *

RESUMEN

Introducción. Durante una visita médica a San Antonio de los Cobres, Salta, hallamos que los datos de mortalidad infantil en el área, mostraban una incidencia elevada de muerte inesperada del lactante posneonatal, con un promedio de 13 casos por mil por año entre 1996 y el 2001, sin estudios diagnósticos posmortem. Debido a que la altura es un factor de riesgo para el síndrome de muerte súbita del lactante y que por lo menos el 20% de los casos de muerte inesperada se pueden atribuir a éste, nos propusimos evaluar los eventos respiratorios durante el sueño en lactantes nativos y residentes, en relación a su exposición crónica a hipoxia hipobárica.

Población, materiales y métodos. Diseño: Estudio de corte transversal, descriptivo y observacional de los eventos respiratorios durante el sueño a una altura de 3.775 m sobre el nivel del mar, de 12 lactantes sanos, reclutados en forma voluntaria en la población urbana del lugar, que constituyeron una muestra de tipo no probabilística, por medio de estudios poligráficos de sueño y oximetría de pulso. Criterios de inclusión: edad entre 1 y 6 meses, nativos y residentes estables. Criterios de exclusión: edad gestacional menor de 36 semanas, desnutrición clínica, fiebre, antecedente de infecciones respiratorias altas y bajas en las 4 últimas semanas, enfermedades neurológicas, malformaciones craneofaciales y cardiopatías congénitas. Análisis estadístico: Los datos antropométricos se expresaron en medianas, rangos y los eventos durante el sueño como media \pm DE y rangos.

Resultados. En todos los lactantes hubo descensos significativos de la SaO₂ durante el sueño, tanto en forma espontánea como durante los eventos de apneas centrales, obstructivas y de respiración periódica, hasta valores promedio de 67%. No observamos cambios en la frecuencia cardíaca durante los episodios de máxima hipoxemia respecto de los valores en sueño en el trazado polisomnográfico.

Conclusión. Todos los estudios fueron diferentes a los estándares de sueño en lactantes a nivel del mar. Hubo un aumento en el número de despertares respecto del considerado normal en el llano, pero no en la magnitud que hubiera sido esperable en pacientes con hipoxia hipobárica crónica. Encontramos una escasa variabilidad en la respuesta autonómica cardíaca en los episodios de mayor hipoxemia durante el sueño.

Palabras clave: altitud, hipoxia hipobárica, eventos cardiorrespiratorios durante el sueño, despertares, muerte inesperada del lactante, síndrome de muerte súbita infantil, respuesta ventilatoria a la hipoxia.

SUMMARY

Introduction. During medical visits to San Antonio de los Cobres, Salta, we noticed an increased rate of sudden unexpected postneonatal infant deaths, an average rate of 13 cases per thousand per annum between 1996 and 2001, with no postmortem studies.

Taking into account that altitude is a risk factor for sudden infant death syndrome, and that at least 20% of sudden unexpected death of infants may be attributed to this syndrome, we considered describing the respiratory events during sleep of healthy infants from 1 to 6 months of age, who were native residents at this altitude, in relation to chronic exposure to hypobaric hypoxia.

Population, materials and methods. Study design: cross sectional, descriptive and observational study including 12 infants recruited from the local urban population, studied with polysomnographic and pulse oximetry recordings at an altitude of 3,775 m above sea level. Inclusion criteria: children between the ages of 1 and 6 months, native and stable residents in the area. Exclusion criteria: gestational age below 36 weeks, clinically evident malnutrition, fever, recent history of upper or low respiratory tract infections, neurological disease, craniofacial malformations and congenital cardiopathies. Statistical analysis: anthropometric data were expressed as medians and ranges, and events occurring during sleep, as means \pm SD and ranges.

Results. There were occasional significant decreases in SaO₂ during sleep, as well as associated to central or obstructive apneas and periodic breathing in all infants, with a minimum average of 67%. We found no changes in cardiac frequency in polysomnographic records during maximal hypoxemic events.

Conclusion. All the studies differed from normal standards for children at sea level. There was an increased number of arousals compared to normal values, but not in the magnitude that might be expected in subjects with chronic hypobaric hypoxia when compared with normal sea level values. We found poor variability in the cardiac autonomic response to the marked hypoxemic events during sleep.

Key words: high altitude, hypobaric hypoxia, cardiorrespiratory events during sleep, arousals, sudden unexpected death of infants, sudden infant death syndrome, hypoxic ventilatory response.

* Servicio de Pediatría.
Departamento
Materno Infantil.
Hospital Universitario
Austral. Derqui.
Buenos Aires,
Argentina.
** Hospital Zonal
"Nicolás Pagano".
Salta, Argentina.

Aclaración de intereses:
Esta investigación fue
posible gracias a la
colaboración económica
de la empresa de
equipamientos
médicos ATI.

Correspondencia:
José M. Alduncin
jaldunci@cas.austral.edu.ar

INTRODUCCIÓN

Vivir en la altura plantea en la población del Altiplano dificultades que no siempre se pueden resolver; el estrés que causa la escasez de oxígeno ambiental, el clima frío, la intensa radiación solar, la aridez y los accidentes geográficos disminuyen la disponibilidad de recursos económicos y sanitarios e incrementan la demanda, la dificultad en la obtención y sus costos.

Durante una visita médico asistencial de nuestro grupo de trabajo en el año 2002 a San Antonio de los Cobres, ciudad de origen minero que se encuentra en la provincia de Salta, Argentina, en el Altiplano, a 3.775 m de altura, pudimos observar cómo el estrés ambiental por su clima desértico y frío (temperaturas medias en verano de 15° C y en invierno de 3° C) y la hipoxia hipobárica (presión atmosférica media de 495 mm Hg), influyen sobre la forma de vida y la salud de sus habitantes.

La población del área (6.776 habitantes) es de origen predominante colla y de medio socioeconómico bajo, con un 41,4% de la población con necesidades básicas insatisfechas,¹ una tasa de natalidad de 25,7 por mil (255 nacimientos por año) y una tasa promedio de mortalidad infantil entre el año 1996 y el 2001 de 40,5 por mil.²

En la población pediátrica (alrededor de un 40% del total) se ha informado una tasa de desnutrición de 15% en el año 2001.² La dieta se basa principalmente en farináceos y grasas. La lactancia materna se prolonga después del segundo año de vida.

Los grupos familiares con frecuencia son numerosos y viven en casas de ladrillos de tierra (adobe) con techos de metal o paja en habitaciones en las que cohabitan diferentes generaciones.

La población urbana, de 4.281 habitantes¹ (60% del total), tiene acceso al agua corriente y a la luz eléctrica.

Durante nuestra estadía se examinaron 600 niños y se analizaron, entre otras costumbres, sus hábitos de sueño. Hallamos que en su mayoría duermen sobre colchones de pieles o lana de llamas y ovejas, no tienen calefacción en sus dormitorios y durante la noche se abrigan con varias mantas. Los lactantes se colocan para dormir en decúbito lateral (54%) o supino (43%) y esto está determinado por costumbres heredadas. Es ex-

cepcional la posición prona (3%) al dormir y el 100% de las madres realizan colecho con sus hijos.

En la misma visita realizamos oximetrías de pulso en 480 niños sanos en vigilia entre 0-14 años; la media obtenida fue de 90,53% (84-95% \pm 2 DE), lo que evidencia la hipoxemia crónica de esta población, con valores similares a los previamente publicados para altitudes comparables en Bolivia y Perú.^{2,3}

Al evaluar la estadística de la mortalidad infantil⁴ en el área hallamos que en una tasa promedio de 41 casos por mil entre los años 1996 y 2001, el 36% del total (13 casos por mil) podrían incluirse dentro del diagnóstico de muerte inesperada del lactante (MIL); se entiende como tal a la que ocurre en forma brusca e insospechada en niños menores de un año aparentemente sanos. En todos estos casos, las muertes ocurrieron durante el sueño y en los certificados de defunción se informaron como causas de fallecimiento, broncoaspiración y muerte súbita, sin estudios diagnósticos posmortem.

Consideramos la elevada tasa de MIL en esta población y que trabajos previos⁵⁻⁷ incluyen a la altura como un factor de riesgo para el síndrome de muerte súbita del lactante⁸ (definida como muerte repentina e inesperada de un niño menor de 1 año, que permanece sin explicación luego de una profunda investigación que incluye el estudio necrópsico completo, el examen de la escena de la muerte y la revisión de la historia clínica) (SMSL) y nos propusimos evaluar los patrones del sueño en este grupo etario, con consideración de su exposición crónica a la hipoxia hipobárica: presión inspiratoria media de O₂ (PiO₂) de 98 mm Hg, en la altura donde viven.

OBJETIVO

Describir los eventos cardiorrespiratorios y neurofisiológicos durante el sueño en lactantes de 1 a 6 meses de vida, nativos y residentes de San Antonio de los Cobres, provincia de Salta, Argentina, a una altura de 3.775 m sobre el nivel del mar, por medio de estudios poligráficos de sueño y oximetría de pulso.

POBLACIÓN, MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio: de corte transversal, descriptivo y observacional.

Los pacientes se reclutaron en forma voluntaria durante la consulta médica espontánea, previa autorización de sus padres mediante un consentimiento informado verbal y escrito, de acuerdo con un protocolo en el que se incluían la historia clínica y el examen físico completo. Sobre 20 lactantes reclutados sólo 12 concurren a realizar el estudio, lo que constituyó una muestra de tipo no probabilística. Todos los estudios se realizaron en horario diurno.

Criterios de inclusión: edad entre 1 y 6 meses por ser la de mayor incidencia de muerte súbita y tener características similares en la arquitectura del sueño; nativos del área, de ascendencia colla y residentes estables, por tener características fenotípicas similares.

Criterios de exclusión: edad gestacional menor de 36 semanas, desnutrición clínica, fiebre, antecedentes de infecciones respiratorias altas y bajas en las 4 últimas semanas, enfermedades neurológicas, malformaciones craneofaciales, alteraciones bucofaríngeas y cardiopatías congénitas, por ser patologías asociadas a aumento de la frecuencia de apneas y respiración periódica durante el sueño.

Los estudios polisomnográficos se realizaron en similares condiciones de posición, abrigo y temperatura ambiental que en sus domicilios. Los resultados se compararon con los valores de referencia.⁹⁻¹²

Consentimiento informado

Se obtuvo un consentimiento informado luego de una explicación verbal y escrita detallada sobre el estudio. En caso de aceptar, los padres o tutores a cargo de cada paciente estudiado firmaron el consentimiento por duplicado. El investigador guardó el original y la copia se archivó con la historia clínica de cada paciente.

Historia clínica

Se obtuvieron los datos de antecedentes perinatales: cuidados médicos durante el embarazo y cantidad de visitas, vacunas, alimentación, edad de la madre en el parto, tabaquismo durante la gestación, hábito de coqueo y enfermedades agudas o crónicas concurrentes, tipo de parto (institucional o domiciliario), peso al nacimiento, Apgar y edad gestacional, de las respectivas historias

clínicas de seguimiento en el Hospital Zonal. Se interrogó a cada progenitor y se incluyeron los datos de filiación del sujeto, antecedentes familiares, nivel de educación de la madre, tipo de vivienda y forma de calefacción y cuidados del niño (tipo de lactancia, dónde duerme, posición durante el sueño, arropamiento y colecho).

Estudio polisomnográfico

Los pacientes se evaluaron en forma continua durante un mínimo de 4 horas de tiempo total de registro (TTR) con un equipo ATI Praxis versión Delphos de 18 canales con 4 electrodos de acuerdo al sistema 10-20, con montajes bipolares Fp1-C3, Fp2-C4, C3-O1, y C4-O2 para EEG; electrooculograma (EOG) con 2 electrodos en el canto externo de cada ojo (el electrodo de referencia se ubica en la mastoides); electromiograma (EMG) de músculo mentoniano, para registro de estados de sueño y despertares; electrocardiograma (ECG) con 2 electrodos en tórax para registro bipolar; termistores para detección de flujo aéreo nasal y oral; transductor de estiramiento para registro de movimientos toraco-abdominales; saturómetro tipo Nonin con sensores descartables para oximetría de pulso.

Se analizaron los siguientes eventos respiratorios y neurofisiológicos durante el sueño:

Etapas de sueño: definimos cada 30 segundos (Epoch) el tipo de sueño: NREM, REM, sueño indeterminado y vigilia.

Eficiencia de sueño: se define como la relación entre el tiempo total de sueño (TTS) dividido por el tiempo total de registro del estudio (TTR), multiplicado por 100.

Apneas centrales: definimos apnea central a la falta de registro de flujo aéreo nasal u oral de 3 segundos o más en ausencia de movimientos respiratorios torácicos y abdominales.

Apneas obstructivas: definimos apnea obstructiva a la falta de registro térmico, de 3 segundos o más, del flujo aéreo nasal u oral, en presencia de movimientos respiratorios torácicos y abdominales.

Índice de perturbación respiratoria: se define como el número de apneas / hipopneas sobre el tiempo total de sueño (TTS) del estudio, multiplicado por 100.

Respiración periódica: definimos como respiración periódica al registro de por lo me-

nos tres apneas centrales (ausencia de flujo aéreo y movimientos respiratorios) separados por menos de 20 segundos de movimientos respiratorios entre éstas.

Microdespertares corticales: se registraron cuando en presencia de cambios en la amplitud o frecuencia de las ondas del EEG, se asociaron por al menos 3 segundos, dos o más de los siguientes parámetros: 1) cambios en la frecuencia cardíaca; 2) movimientos corporales gruesos detectados por los sensores de movimiento en los canales somáticos (ECG, respiratorios) o en video, y 3) incrementos en el tono muscular en la EMG mentoniana, únicamente si no se asociaban con el uso de chupete.

Microdespertares subcorticales: se registra-

ron cuando en ausencia de cambios en el EEG, se asociaron dos de los siguientes parámetros durante por lo menos 3 segundos: A) en sueño NREM: 1) cambios en la frecuencia respiratoria, en su amplitud o ambas y cambios en la frecuencia cardíaca superiores al 10% de los valores basales y 2) movimientos corporales gruesos; B) en sueño REM: incrementos en el tono muscular en EMG mentoniana, únicamente si no están asociados a uso de chupete.

Despertares completos o vigilia: se registraron cuando hubo apertura ocular y llanto o cambios concordantes por al menos un minuto en el EEG.

La frecuencia de apneas, de despertares y microdespertares se calculó como índices al dividir el número absoluto de sucesos por el tiempo total de sueño (TTS) del estudio, multiplicado por 100, según los criterios de la Academia Estadounidense de Medicina de Sueño.^{10,11}

Frecuencia cardíaca y respiratoria: se registraron luego de por lo menos 1 minuto de estabilidad en cada estadio de sueño y de por lo menos 5 minutos después de cualquier cambio en la posición del cuerpo, movimiento, suspiro o despertar. Se tomó como significativo todo cambio mayor al 10% del valor basal.

Saturación de oxígeno (SaO₂): se registraron como significativos los descensos sostenidos de más del 4% respecto de los valores basales en cada Epoch de 30 segundos.

Eficiencia del sueño: se considera como la relación entre el tiempo total de sueño (TTS) sobre el tiempo total de registro (TTR) por cien.¹² (Si bien no hay parámetros exactos para cada grupo etario estudiado, se considera normal a los tres años de vida una media de 95% y significativos los valores dos desvíos estándares por debajo de 90%).¹³

Análisis estadístico: los datos antropométricos se expresaron con medianas y rangos y los eventos durante el sueño como medias \pm DE y rangos.

RESULTADOS

Se estudiaron 12 lactantes: diez mujeres y dos varones, eutróficos y sanos (Tabla 1). Los embarazos se controlaron en el Hospital Zonal en forma periódica en el 100% de los casos y fueron normales. No se encontraron antecedentes de tabaquismo y alcoholismo

TABLA 1. Características de la población del estudio en medianas y rangos (n = 12)

Relación sexo F/M	5/1
Edad gestacional por FUM	38 semanas (36-41 semanas)
Peso al nacimiento	3.060 g (2.570-4.000 g)
Peso al estudio	5.325 g (4.100-7.050 g)
Edad al estudio	14,8 semanas (7-31 semanas)
Percentilos de peso	Percentilo 25 (25-75)
Percentilos de talla	Percentilo 25 (3-50)

TABLA 2. Eficiencia del sueño y frecuencia de despertares. Detalle de cada estudio.

Estudio	Edad (semanas)	TTR (horas)	TTS (horas)	Eficiencia del sueño (%)	Despertares (eventos por hora)
1	7	5,4	5,2	97	13
2	17	4,5	4,0	84,4	6,1
3	13	4,0	3,5	92,9	8,2
4	16	4,2	3,4	81,4	12
5	15	4,1	3,2	77,3	8,9
6	10	3,4	2,2	60,4	10,8
7	7	4,1	3,1	75,3	10,9
8	10	3,4	3,4	98,5	9,7
9	28	4,0	2,3	61,9	8,4
10	15	3,2	2,4	76,9	9,9
11	28	3,5	2,4	68,3	12
12	8	4,0	3,5	93,8	16

TTR: tiempo total de registro.

TTS: tiempo total de sueño.

materno durante el embarazo y la lactancia. Hubo un solo caso de consumo frecuente de hojas de coca, hábito que es común en la población. Los pacientes se evaluaron en posición supina o en decúbito lateral de acuerdo a los hábitos de sueño de cada lactante. Todos los lactantes se alimentaban exclusivamente con pecho materno y habían recibido las vacunas correspondientes al calendario según edad. La temperatura ambiental media en el lugar del estudio fue de 16° C (rango 15-18° C).

La duración media de los estudios fue de 4:10 horas (rango 3:25-5:45 horas) de tiempo total de registro (TTR) y de 3:19 horas (rango: 2,03-5,17 horas) de tiempo total de sueño (TTS).

La arquitectura del sueño mostró una reducción de la eficiencia del sueño a una media de 80,7% \pm 13,1 DE (valor de referencia mayor al 90%) y en la frecuencia de despertares con predominio cortical de 10,5 \pm 2,5 DE eventos por hora (valor de referencia hasta 9 eventos/hora¹⁴) (Tabla 2).

En 11 de 12 pacientes hallamos apneas centrales, 9 con índices dentro de los valores de referencia para el llano.¹⁵ Todos los episodios de apneas centrales se asociaron con descensos significativos (mayores a 4%) de la SaO₂ hasta una media de 71% \pm 4,7 DE. En 2 pacientes hubo incremento en el índice de apneas obstructivas en un promedio de 2,5 eventos por hora también asociados con descensos significativos de la SaO₂.

Hubo aumento de los índices de respiración periódica según los valores de referencia^{9,10} en 5 de 12 pacientes con una media de eventos por hora de 16,6 \pm 6,9 DE. En todos los casos se asoció con descensos significativos de O₂ hasta una media de 67%.

En promedio se registraron 11,2 episodios por hora de descensos significativos en la SaO₂ con predominio en la fase NREM, tanto en forma aislada como durante los eventos de apneas centrales, obstructivas y respiración periódica, hasta una SaO₂ media de 63% \pm 11,3 DE (Tabla 3).

La SaO₂ media en vigilia fue de 86% \pm 2,6 DE (rango 82-89) y durante el sueño de 84% \pm 3,3 DE (rango 77-88) (Figura 1).

No observamos cambios en la frecuencia cardíaca durante los episodios de desaturación de O₂ respecto de los valores en sueño tranquilo en el trazado polisomnográfico.

CONCLUSIÓN

Al evaluar los parámetros de sueño de los lactantes estudiados, los hallazgos más significativos fueron:

- En todos los estudios encontramos diferencias en los eventos respiratorios durante el sueño en altitud con los estándares en lactantes a nivel del mar.
- Hubo aumento en el número de despertares en relación al considerado normal en el llano, pero no en la magnitud que hubiera sido esperable por los frecuentes episodios de intensa hipoxemia.²²
- Encontramos escasa variabilidad en la respuesta autonómica cardíaca durante los episodios de mayor hipoxemia respecto de los de sueño normal.

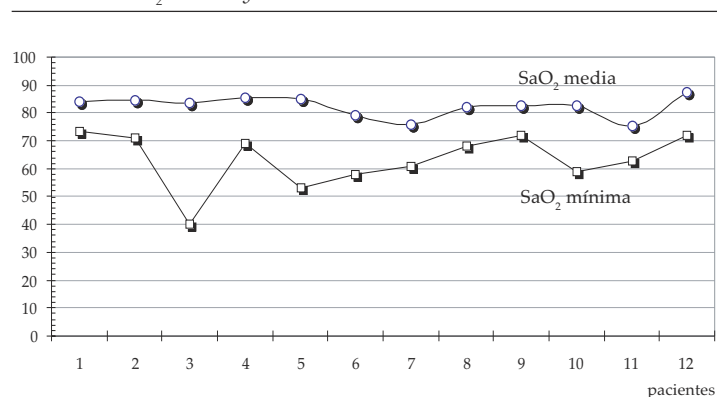
DISCUSIÓN

Uno de los problemas encontrados en San Antonio de los Cobres, fue la elevada tasa de mortalidad posneonatal por muerte inesperada del lactante (MIL): 13 por mil nacidos vivos. Se ha estudiado que, en diferentes

TABLA 3. Eventos neurofisiológicos y respiratorios durante el sueño en medias \pm DE y rangos

Eficiencia del sueño	80,7% \pm 13,1 (60,4-98,5)
Frecuencia de despertares	10,5 \pm 2,5 eventos/hora (6,15-15,95)
SaO ₂ en apneas centrales	72% \pm 4,7 (64-80)
SaO ₂ en apneas obstructivas	71% \pm 6,7 (60-72)
SaO ₂ en respiración periódica	67% \pm 5,5 (60-74)
Frecuencia respiratoria durante el sueño	41 \pm 7,6 (29-52)
Frecuencia cardíaca durante el sueño	115 \pm 9,4 (108-138)

FIGURA 1. SaO₂ medias y mínimas durante el sueño



series, el porcentaje de MIL atribuido al SMSL varía entre 20 y 70% de los casos.^{16,17} Creemos que por la elevada incidencia de MIL en la población estudiada, los casos debidos de muertes por el SMSL en el Altiplano puedan ser también proporcionalmente mayores al promedio de la Argentina que es de 0,46 por mil nacidos vivos, aunque lamentablemente en la población de nuestro estudio no se realizaron estudios posmortem que certificaran un diagnóstico de causa de muerte.

Factores ambientales que se asocian al aumento en el riesgo del SMSL, como la posición prona durante el sueño, el tabaquismo materno y la falta de lactancia materna, fueron muy poco frecuentes; por ello, pensamos que el estrés que genera la hipoxia hipobárica, la hipotermia o el abrigo excesivo, el colecho inseguro y la particular vulnerabilidad a infecciones del tracto respiratorio, podrían estar implicados en los elevados índices de MIL en esta población.

La hipoxia hipobárica se ha asociado con el aumento en el riesgo de SMSL⁴⁻⁶ pero no se considera como un factor de importancia epidemiológica en su etiopatogenia, quizás porque son muy pocas las áreas geográficas del mundo donde habiten poblaciones a más de 3.500 m de altura sobre el nivel del mar y en éstas no ha habido información sobre la incidencia del SMSL en la mortalidad infantil.

Los cambios respiratorios fisiológicos que suceden en la altura en relación con la hipoxia hipobárica, son los siguientes:

- 1) Aumento de la ventilación en reposo.
- 2) Trastornos respiratorios durante el sueño.¹⁸

1. Los cambios en la ventilación en reposo no son significativos hasta sobrepasar los 3.500 m de altura, donde los valores de la saturación de oxígeno (SaO₂) suelen caer por debajo de 90% durante el ejercicio y el sueño y la presión arterial de O₂ (PaO₂) suele ser menor a 60 mm Hg.

A esta altura entran en juego diferentes mecanismos fisiológicos de adaptación respiratoria en presencia de hipoxia hipobárica y se expresan en tres fases sucesivas:

La primera, llamada de respuesta ventilatoria a la hipoxia (RVH), se produce por aumento de la ventilación en reposo por acción de estímulos aferentes

provenientes de los cuerpos carotídeos sobre el centro respiratorio, principalmente cuando la presión arterial de oxígeno (PaO₂) es menor a 60 mm Hg.¹⁹ Este mecanismo produce aumento de la PaO₂ y, por ende, de la SaO₂ por aumento de la presión alveolar de O₂ (PAO₂), suele prolongarse por meses y varía entre distintos individuos por estar genéticamente determinada.²⁰

La segunda fase, llamada de aclimatación ventilatoria, se produce cuando los riñones aumentan la excreción de bicarbonato compensando la alcalosis respiratoria por la hiperventilación, lo cual permite permanecer elevada a la RVH.²¹

La tercera fase, llamada de adaptación ventilatoria, se produce por la disminución de la RVH por aparente pérdida de la sensibilidad de los cuerpos carotídeos a la hipoxia. Esta fase suele observarse en nativos andinos o en habitantes del llano, en alturas superiores a los 3.500 metros luego de meses de permanencia en la altura.

2. La hipoxia hipobárica provoca cambios en los patrones de respiración y la arquitectura del sueño en sujetos no adaptados a la altura, caracterizados por eventos de intensa hipoxemia nocturna, respiración periódica, apneas, desorganización de las etapas de sueño REM/NREM y aumento de la frecuencia de los despertares.^{22,23} Estudios muestran que estos eventos son la regla y no la excepción.^{24,25} Hay referencias sobre incrementos en la frecuencia de respiración periódica y apneas centrales²⁶ durante el sueño en adultos²⁷⁻²⁹ y también evidencias similares durante lapsos cortos de hipoxia ambiental experimental en lactantes.^{30,31}

Sin embargo, no son numerosas las referencias a estudios poligráficos realizados en habitantes con adaptación ventilatoria crónica a la hipoxia.³² Esta situación se diferencia de los anteriores porque se ha observado un incremento en los eventos de hipoxemia y despertares en adultos,^{33,34} pero menores índices de respiración periódica³⁵ y también menor respuesta autonómica cardíaca por aumento del tono vagal

que se ha visto asociado a hipoxia crónica.^{36,37} En referencia a lactantes, estudios realizados en animales en las primeras etapas de su desarrollo^{38,39} y en lactantes menores de 2 meses con persistencia en la forma de respiración bifásica o inmadura del neonato,⁴⁰ muestran defectos en la sensibilidad de los quimiorreceptores a la hipoxia crónica. Estos hallazgos podrían estar relacionados también con lo que se observó en un estudio de oximetrías de pulso realizado en el altiplano peruano en una población de similares características étnicas a la nuestra,² donde los valores de SaO₂ hallados fueron inferiores en los lactantes respecto al resto de la población pediátrica del Altiplano. Los lactantes del altiplano podrían tener una RVH menor, similar en efecto al de la adaptación ventilatoria, pero podría estar vinculada exclusivamente a un retraso en la actividad funcional de los cuerpos carotídeos o del centro respiratorio.³⁸

En un estudio multicéntrico prospectivo donde se realizaron estudios poligráficos a 20.000 lactantes en el año 1985, del cual 40 fallecieron posteriormente por el SMSL,⁴¹ se determinó que los episodios de apneas obstructivas y mixtas fueron proporcionalmente más frecuentes y que los despertares, la cantidad de movimientos corporales durante el sueño y la variabilidad de la frecuencia cardíaca en este grupo medida por análisis espectral, fueron proporcionalmente menores en el grupo con SMSL respecto a los de un grupo control de 607 pacientes. Se postuló como causa a alguna falla en los mecanismos relacionados con el control respiratorio y del despertar durante el sueño en presencia de hipoxia y se concluyó que el grupo de lactantes con SMSL presentó un incremento en el control vagal, fenómeno autonómico idéntico al que ocurre frente a la hipoxia crónica.

Por los datos obtenidos previamente se debe entender que en condiciones ambientales "normales" durante el sueño en lactantes, los eventos que más frecuentemente producen hipoxemia e hipercapnia son las apneas obstructivas, mixtas y las hipopneas y que el aumento de frecuencia de estos episodios siempre asociados a hipoxia parecen ser un factor de riesgo en el SMSL.⁴⁰

En nuestro estudio, dadas las condiciones ambientales especiales de hipoxia hipobárica, la arquitectura de sueño estuvo alterada, mostrando reducción de la eficiencia del sueño. Todos los lactantes estudiados presentaron episodios de intensa hipoxemia nocturna, tanto en forma espontánea como en relación con las apneas centrales, obstructivas y respiración periódica. No hubo cambios significativos en el número de despertares respecto de los considerados normales en el llano y si bien los valores medios de la frecuencia cardíaca y respiratoria estuvieron significativamente aumentados durante la vigilia y el sueño normal, no hubo cambios significativos durante los episodios de máxima hipoxemia. Estos eventos sugieren que los lactantes estudiados podrían tener una escasa respuesta ventilatoria, autonómica y del control del despertar, frente a episodios de máxima hipoxemia, quizás por adaptación crónica a la hipoxia hipobárica.

Creemos que este es uno de los primeros estudios a nivel mundial que informa sobre los patrones respiratorios y neurofisiológicos durante el sueño en niños menores de 6 meses en la altura. Pensamos que la asociación entre la hipoxia hipobárica y respuestas ventilatoria, del control del despertar y autonómica cardíaca menores a las esperadas harían más vulnerables a la población de lactantes del Altiplano frente a situaciones de estrés ambiental y podría estar relacionada con el aumento del riesgo del SMSL asociado a la altura.

Cabe destacar que técnicamente es sumamente difícil realizar estudios de polisomnografía en la altura, demostrado por la escasa cantidad de publicaciones en ese sentido. Más dificultosa es aún la realización en lactantes menores de seis meses, especialmente en un área geográfica con escaso número de habitantes y de nacimientos. Ello debe tenerse en cuenta para explicar las dificultades operativas que dieron lugar a tener que realizar estudios diurnos de siestas, los cuales son admisibles en menores de seis meses en quienes aún no está completamente establecido el ciclo vigilia-sueño.⁴² Sin embargo, creemos que los hallazgos constituyen un aporte que requiere ser informado y plantea líneas de trabajos futuros que permitan relacionar a la muerte súbita con la hipoxia ambiental.

Por limitaciones éticas no fue posible realizar extracciones de sangre en lactantes sanos para valorar valores de ferremia que puedan correlacionarse con el nivel de saturación de O_2 .

En futuras investigaciones en el área deberán realizarse estudios diagnósticos posmortem para poder tener cifras reales de la proporción de casos de MIL que se producen por el síndrome de muerte súbita del lactante, así como analizar otras variables que relacionan a la hipoxia crónica con los cambios cardiorrespiratorios observados, como por ejemplo mediciones no invasivas de CO_2 , análisis espectral de la frecuencia cardíaca y estudios ecográficos para evaluar la presencia y el grado de hipertensión pulmonar que suele asociarse a hipoxia hipobárica crónica.

Agradecimientos

Agradecemos el apoyo y la ayuda de la Casa Ronald Mc Donald, de la jefa de Atención Primaria de la Salud del Hospital Nicolás Pagano de San Antonio de los Cobres, Esperanza E. C. de Calpanchay y de todos los agentes sanitarios del área, ya que sin la ayuda que nos brindaron no podríamos haber realizado esta investigación. Agradecemos también el apoyo y la lectura crítica del trabajo que realizó el Prof. Dr. André Kahn (†) Jefe del Hospital Pediátrico Reina Fabiola de Bruselas, Bélgica (in memoriam). ■

BIBLIOGRAFÍA

- Instituto Nacional de Estadística y Censo de la República Argentina. Censo poblacional. 2001.
- Huicho L, Pawson IG, León Velarde F, Rivera M, Pacheco A, Muro M, Silva J. Oxygen saturation and heart rate in healthy school children and adolescents living at high altitude. *Am J Hum Biol* 2001; 13:761-770.
- Gamponia M J, Babaali H, Yugar F, Gilman R H. Reference values for pulse oximetry at high altitude. *Arch Dis Child* 1998; 78: 461-465.
- Dirección de Estudios sobre Niveles de Vida y Pobreza. Niveles de vida, pobreza e ingresos en los 27 aglomerados relevados por la Encuesta Permanente de Hogares. Informe anual de la Secretaría de Programación Económica y Regional. M E y O y S. P de Salta. Agosto 1998.
- Barkin RM, Hartley MR, Brooks JG. Influence of high altitude on sudden infant death syndrome. *Pediatrics* 1981; 68:891-892.
- Getts AG, Hill HF. Sudden infant death syndrome: incidence at various altitudes. *Dev Med Child Neurol* 1982; 24:61-68.
- Kohlendorfer U, Kiechl S, Sperl W. Living at high altitude and risk of sudden infant death syndrome. *Arch Dis Child* 1998; 79:506-509.
- Willinger M, James LS, Catz C. Defining the sudden infant death syndrome (SIDS): deliberations of an expert panel convened by the National Institute of Child Health and Human. *Development Pediatr Pathol* 1991; 11:677-684.
- Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Brain information service. University of California. Los Angeles 1968.
- Guilleminault C, Souquet M. Sleep states and related pathology. In: Korobkin R, Guilleminault C, eds. *Advances in Perinatal Neurology*. New York, NY: Spectrum Publications; 1979: 225-247.
- Guilleminault C. A preliminary report from the Sleep Disorders Atlas Task Force of the American Sleep Disorders Association. EEG arousals: scoring rules and examples. *Sleep* 1992; 15: 173-184.
- Broughton R. Polysomnography: principles and applications in sleep and arousals disorders. En: Niedermeyer E. Lopes da Silva F. Williams and Wilkins (ed). *Electroencephalography. Basic Principles, clinical applications and related fields*. Baltimore 1990: 765-796.
- Cobel P. EEG sleep of healthy children 6 to 12 years of age. En: Guilleminault C (ed). *Sleep and its disorders in children*. New York. Raven Press Edit. 1987: 32-33.
- The International Paediatric Work Group on Arousals. The scoring of arousals in healthy term infants (between the ages of 1 and 6 months) *J Sleep Res* 2005; 14:37-43.
- Guilleminault C, Philip P. Polygraphic investigation of respiration during sleep in infants and children. *J Clin Neurophysiol*. 1992; 9:48-55.
- Gutiérrez C, Palenzuela S, Rodríguez A, Balbela B, Rubio I, Lemes A, Scavone C, Kanopa V, Ramos Nicolini S. Muerte inesperada del lactante. Diagnóstico de situación en la ciudad de Montevideo. *Arch Pediatr Urug* 2001; 72:185-197.
- Krous HF, Bruce Beckwith J, Byard R, Rognum T. Sudden infant death syndrome and unclassified sudden infant deaths: A definitional and diagnostic approach. *Pediatrics* 2004; 114:234-238.
- Weil JV, Byrne-Quinn E, Sodal IE. Hypoxic ventilatory drive in normal man. *J Clin Invest* 1970; 49:1061-1072.
- Smith CA, Bisgard GE, Nielsen AM. Carotid bodies are required for ventilatory acclimatization to chronic hypoxia. *J Appl Physiol* 1986; 60:1003-1010.
- Moore LG. Genetic adaptation to high-altitude. *High Alt Med Biol*. 2001; 2: 257-79.
- Dempsey JA, Forster HV, Chosy LW. Regulation of CSF $[HCO_3^-]$ during long-term hypoxic hypocapnia in man. *J Appl Physiol* 1978; 44:175-182.
- Mizuno K, Asano K, Okudaira N. Sleep and respiration under acute hypobaric hypoxia. *Jpn J Physiol* 1993; 43:161-175.
- Weil J, Kryger MH, Scoggin CH. Sleep and breathing at high altitude. In: Guilleminault C, Dement WC, editors. *Sleep apnea syndromes*. New York: Alan R. Liss, Inc., 1978: 119-136.
- Powles AP, Sutton JR. Sleep at altitude. *Semin Respir Med* 1983; 5:175-180.
- Reite M, Jackson D, Cahoon RL. Sleep physiology at high altitude. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1975; 38:463-471.
- Tobin MJ, Snyder JV. Cheyne-Stokes respiration

- revisited: controversies and implications. *J Crit Care Med* 1984; 12:882-887.
27. Wickramasinghe H, Anholm JD. Sleep and breathing at high altitude. *Sleep Breath* 1999; 3:89-102.
 28. Salvaggio A, Insalaco G, Marrone O, Romano S, Braghioli A, Lanfranchi P, Patrino V, Donner CF, Bonsignore G. Effects of high-altitude periodic breathing on sleep and arterial oxyhaemoglobin saturation. *Eur Respir J* 1998; 12:408-413.
 29. Krieger BP, De la Hoz RE. Altitude-related pulmonary disorders. *Crit Care Clin* 1999; 15:265-280.
 30. Rigatto H, Brady JP. Periodic breathing and apnea in preterms infants. II. Hypoxia as a primary event. *Pediatrics* 1972; 50:219-228.
 31. Parkins KJ, Poets CF, O'Brien LM, Stebbens VA, Southall DP. Effect of exposure to 15% oxygen on breathing patterns and oxygen saturation in infants: interventional study. *BMJ* 1998; 316: 887-91.
 32. Kryger M, Glas R, Jackson D, McCullough RE, Scoggin C, Grover RF, Weil JV. Impaired oxygenation during sleep in excessive polycythemia of high altitude: improvement with respiratory stimulation. *Sleep* 1978; 1:3-17.
 33. Hackett PH, Roach RC. Medical therapy of altitude illness. *Ann Emerg Med* 1987; 16: 980-986.
 34. Hackett PH, Roach RC, Harrison GL, Schoene RB, Mills WJ Jr. Respiratory stimulants and sleep periodic breathing at high altitude: Almitrine versus acetazolamide. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135:896-898.
 35. Sugie T. Periodic breathing at high altitude relation to acclimatization and acute mountain sickness. (Abstract) *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1995; 33:1355-60.
 36. Heartley LH, Vogel JA, Cruz JC. Reduction of maximal exercise heart rate at altitude and its reversal with atropine. *J Appl Physiol* 1974; 36:362-365.
 37. Masuyama S, Shinozaki T, Kohchiyama S, Okita S, Kimura H, Honda Y, Kuriyama T. Heart rate depression during sleep apnea depends on hypoxic chemosensitivity. A study at high altitude. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141:39-42.
 38. Hanson MA. The effect of chronic hypoxia upon the development of respiratory chemoreflexes in the newborn kitten. *J Physiol Lond* 1989; 411:563-564.
 39. Carroll J. & Donnelly D. Postnatal development of carotid chemoreceptor function. *In* Loughlin GM, Carroll JL, Marcus CL: *Sleep and breathing in children, a developmental approach*. NY: Marcel Dekker, Inc., 2000: 231-260.
 40. Cohen G, Malcolm G, Henderson-Smart D. Ventilatory response of the newborn infant to mild hypoxia. *Pediatr Pulmonol* 1997; 24:163-172.
 41. Kahn A, Sawaguchi T, Sawaguchi A, Groswasser J, Franco P, Scaillet S, Kelmanson I, Dan B. Sudden infant deaths: from epidemiology to physiology. *For Sci Intern* 2002; 130:8-20.
 42. Sheldon SH, Spire JP, Levy HB. Normal sleep in children and young adults. *In* Sheldon S, Spire J, Levy H (ed). *Pediatric Sleep Medicine*. W.B Saunders Company Edit. 1992: 14-27.