

TESIS DOCTORAL



Universidad del País Vasco Euskal Herriko Unibertsitatea

**Análisis de la expansión rápida maxilar en la apnea obstructiva
del sueño pediátrica resistente a la adenoamigdalectomía:
Ensayo clínico aleatorizado**

Doctorando: Marcos Fernández-Barriales López
Director: José Manuel Aguirre Urizar

Marzo 2022

AGRADECIMIENTOS

Este proyecto comenzó a tomar forma en la primavera de 2012. Se trata de una investigación multidisciplinar, prospectiva y multicéntrica, por lo que no es de extrañar que, a lo largo de estos 10 años, la lista de colaboraciones y agradecimientos sea larga. No por ello quiero desaprovechar la oportunidad de nombrar a algunas de las personas que siento que han sido imprescindibles para que este proyecto, y también una parte de mi desarrollo profesional, hayan llegado hasta aquí.

En primer lugar, a los especialistas en Medicina del Sueño que, con gran generosidad, me han acogido entre ellos. A MG por ser mi primera y mayor referencia; por abrirme las puertas de su especialidad, de su servicio, hasta de su casa, y la de tantas personas como ha tenido a su alcance para facilitarme las cosas. Sin su apoyo y su ejemplo probablemente mi recorrido en esta especialidad no habría sido el mismo. A M^a Luz Alonso y Joaquín Terán, por abrirme las puertas del *Sleep Center* de la Universidad de Stanford y ofrecerme su apoyo incondicional y su recomendación experta en las primeras fases del estudio. Aunque no pudimos compartir mucho tiempo, les guardo un cariñoso recuerdo. A Carlos Egea y a Juan Alonso por confiar plenamente en mí desde mi llegada al Hospital Universitario Araba, y darme todas las facilidades para desarrollar mis inquietudes desde entonces.

En segundo lugar, a todas las personas que han guiado mi aprendizaje científico y metodológico. Siendo yo cirujano de formación, las carencias en este campo son más la norma que la excepción. A todo el personal de la Unidad de Investigación del HUA, más tarde la Unidad de Metodología y Estadística adscrita al Instituto de Investigación

Sanitaria Bioaraba, que de una forma o de otra ha colaborado en el diseño, puesta en marcha y realización de este ensayo clínico, o en mi formación. A Amanda López por apreciar el interés de mi pregunta de investigación a pesar de lo rudimentario de la propuesta inicial, y por ayudarme a darle forma. A Erika Miranda por continuar ese trabajo, por creer en mí y en el proyecto, y por su incansable ayuda para seguir perfeccionándolo hasta conseguir la financiación necesaria para su puesta en marcha. A Inés Pérez por garantizar que el estudio se llevase a cabo cumpliendo todos los estándares de calidad requeridos, y por guiarme ante las contingencias que inevitablemente surgen durante la realización de un proyecto de estas características. Y a Julene Argaluz, por su ayuda con el análisis estadístico de los resultados, y por su infinita paciencia resolviendo cada una de mis dudas y preguntas.

Este estudio no tendría sentido sin los ortodoncistas colaboradores. A Montserrat López de Luzuriaga, por su generosidad y su inmejorable disposición. Además de su amplia experiencia en el tratamiento ortodóncico tanto de niños como de adultos, su prudencia ha sido fundamental para el buen desarrollo de este estudio. Sin ella, este ensayo clínico nunca habría echado a andar. A EM, por ser un ejemplo de altruismo tanto en el tratamiento de la apnea del sueño desde el espectro odontológico, como en su disposición para compartir su experiencia y su conocimiento.

A Eduardo Ginestal, por abrirme las puertas de la Facultad de Odontología de la Universidad de País Vasco/EHU, por darme voz y crédito desde el primer momento, y por permitirme conocer a tanta gente interesante que congrega a su alrededor. A José Manuel Aguirre, por compartir conmigo parte de su increíble energía para poner de largo esta investigación, darle forma y contexto, y por creer en ella tanto como yo, o más. A Irene Lafuente, por compartir su tiempo, su atención y su búsqueda de la verdad.

Y por supuesto a mi familia. A mi mujer y a mis hijos, a los que esta investigación les ha robado algún tiempo que espero haya valido la pena. A mi padre por el pensamiento abstracto, a mi madre por el concreto. Y viceversa. Y a mi hermano por su apoyo incondicional.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

AGRADECIMIENTOS	7
ÍNDICE DE CONTENIDOS	9
GLOSARIO DE TÉRMINOS	12
1 INTRODUCCIÓN	15
2 ANTECEDENTES.....	19
2.1 DEFINICIÓN	21
2.2 EPIDEMIOLOGÍA	22
2.3 FISIOPATOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO	22
2.3.1 Hipertrofia adenoamigdalar	22
2.3.2 Sobrepeso y obesidad	23
2.3.3 Antecedentes familiares, raza y estatus socioeconómico.....	23
2.3.4 Enfermedad de las vías respiratorias. Exposición tabáquica.....	24
2.3.5 Características craneofaciales	24
2.4 MORBILIDAD	26
2.4.1 Síndrome metabólico y riesgo cardiovascular.....	26
2.4.2 Afectación neurocognitiva y de la calidad de vida	27
2.5 DIAGNÓSTICO	28
2.5.1 Criterios diagnósticos	28
2.5.2 Otras herramientas diagnósticas.....	29
2.6 HISTORIA NATURAL	29
2.7 TRATAMIENTO	30
2.7.1 Adenoamigdalectomía	30
2.7.2 Otras alternativas de tratamiento.....	31
2.7.3 Expansión Rápida Maxilar	32
2.8 EFECTOS DE LA ERM SOBRE LA VÍA AÉREA SUPERIOR	33
2.9 ERM PARA EL TRATAMIENTO DE LA AOS PEDIÁTRICA.....	34
3 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	37
3.1 HIPÓTESIS	40
3.2 OBJETIVOS	40
3.2.1 Principal.....	40
3.2.2 Secundarios	40

4	MATERIAL Y MÉTODOS	43
4.1	DISEÑO DEL ESTUDIO.....	45
4.2	COMITÉ DE ÉTICA	45
4.3	TRATAMIENTO DE DATOS E INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA	45
4.4	SEGURO DE RESPONSABILIDAD CIVIL SANITARIA.....	46
4.5	FINANCIACIÓN	46
4.6	REGISTRO	46
4.7	RECLUTAMIENTO	46
4.8	CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	46
4.9	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	47
4.10	LOCALIZACIÓN	47
4.11	PROCEDIMIENTO	47
4.12	INTERVENCIONES	50
4.13	VARIABLES DE ESTUDIO	52
4.14	MODIFICACIONES DEL PROTOCOLO INICIAL	54
4.15	CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL	56
4.16	PÉRDIDAS	56
4.17	ALEATORIZACIÓN Y OCULTACIÓN	56
4.18	IMPLEMENTACIÓN DE LA SECUENCIA DE ALEATORIZACIÓN	57
4.19	LIMITACIONES DEL ESTUDIO	57
4.20	MONITORIZACIÓN	58
4.21	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	58
5	RESULTADOS.....	59
5.1	CRIBADO Y OBTENCIÓN DE PACIENTES.....	61
5.2	RECLUTAMIENTO Y PÉRDIDAS	62
5.3	OTROS TRATAMIENTOS.....	64
5.4	VARIABLES DEMOGRÁFICAS	64
5.5	VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS	65
5.6	VARIABLES DE LA EXPLORACIÓN ORL.....	66
5.7	VARIABLES RESPIRATORIAS	67
5.8	CALIDAD DE VIDA, HIPERACTIVIDAD Y ABSENTISMO.....	76
5.9	VARIABLES DENTOFACIALES	81
5.10	CRITERIOS DE NORMALIDAD.....	88
6	DISCUSIÓN.....	89
6.1	EN RELACIÓN CON LA ESCASEZ DE ESTUDIOS CONTROLADOS PREVIOS.....	92
6.2	EN RELACIÓN CON LOS RESULTADOS CONTROLADOS CON OBSERVACIÓN	94
6.3	EN RELACIÓN CON LA REPARACIÓN DE LA OCUPACIÓN NASOFARÍNGEA POR HIPERTROFIA ADENOIDEA.....	96
6.4	EN RELACIÓN CON LOS EFECTOS SOBRE LA CALIDAD DE VIDA, LA HIPERACTIVIDAD Y EL ABSENTISMO.....	98
6.5	EN RELACIÓN CON LOS EFECTOS SOBRE LAS DIMENSIONES DENTOFACIALES	101
6.6	EN RELACIÓN CON LAS LIMITACIONES DE NUESTRO ESTUDIO	103
6.7	RESUMEN	107
7	CONCLUSIONES.....	109
8	BIBLIOGRAFÍA	113
9	APÉNDICE	141
	APÉNDICE I: REVISIÓN SISTEMÁTICA PUBLICADA EN SLEEP MEDICINE REVIEWS (<i>IN PRESS</i>).....	143

APÉNDICE II: HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO	152
APÉNDICE III: COMPARACIÓN DE MEDIANAS, POR PROTOCOLO (PP)	156
APÉNDICE IV: COMPARACIÓN DE MEDIAS, POR INTENCIÓN DE TRATAR (ITT)	163
APÉNDICE V: COMPARACIÓN DE MEDIAS, POR PROTOCOLO (PP).....	168
10 ANEXOS	173
ANEXO I: VISTO BUENO PRECEPTIVO COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN HUA	175
ANEXO II: DICTAMEN FAVORABLE CEIC-E	176
ANEXO III: INFORME FAVORABLE DEL CEIC-E A LA ENMIENDA RELEVANTE nº1 AL PROTOCOLO	177
ANEXO IV: INFORME FAVORABLE DEL CEIM-E A LA ENMIENDA RELEVANTE nº2 AL PROTOCOLO.....	178
ANEXO V: INFORME FAVORABLE DEL CEIM-E A LA ENMIENDA RELEVANTE nº3 AL PROTOCOLO.....	179
ANEXO VI: PÓLIZA DE SEGURO DE RESPONSABILIDAD CIVIL SANITARIA	180
ANEXO VII: DOCUMENTO DE ACEPTACIÓN DE LA AYUDA A PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN EN SALUD 2015 DEL DEPARTAMENTO DE SALUD DEL GOBIERNO VASCO	181

GLOSARIO DE TÉRMINOS

(en orden alfabético)

AAP: *American Academy of Pediatrics*

AASM: *American Academy of Sleep Medicine*

AAT: Adenoamigdalectomía

AD: Tejido adenoideo más cercano (punto cefalométrico)

ADHD-IV.es: Cuestionario de trastorno por déficit de atención/hiperactividad ADHD cuarta edición, validado en castellano

ANS: *Anterior Nasal Spine*, espina nasal anterior (punto cefalométrico)

AOS: Apnea obstructiva del sueño

ATS: *American Thoracic Society*

Ba: *Basion* (punto cefalométrico)

CBCT: Tomografía computarizada de haz cónico

CCSHC: *Cleveland Children's Sleep and Healthy Study*

CEIC-E: Comité de Ética en la investigación clínica de Euskadi

CEIC: Comité de Ética en la investigación clínica

CEIm-E: Comité de Ética en la investigación con medicamentos de Euskadi

CHAT: *Childhood Adenotonsillectomy Trial*

CONSORT: *Consolidated standards of reporting trials*

CPAP: *Continuous positive airway pressure*, presión de aire positiva continua

CTR: Control

DIC: Distancia intercanina
DICmd: Distancia intercanina mandibular
DICmx: Distancia intercanina maxilar
DS: Desviación estándar
ECA: Ensayo clínico aleatorizado
ERM: Expansión rápida maxilar
ERS: *European Respiratory Society*
HKCC: *Hong Kong Child Cohort*
HSAT: *Home sleep apnea test*, poligrafía respiratoria de sueño domiciliaria
IAH: Índice de apnea hipopnea
IAHO: Índice de apnea hipopnea a obstructiva
IC: Intervalo de confianza
ICSD-3: *International classification of sleep disorders, third edition*
IC95: Intervalo de confianza del 95%
IMC: Índice de masa corporal
ITT: *Intention to treat*, análisis por intención de tratar
LSAT: Saturación mínima de oxígeno
mm: Milímetros
MP-SN: *Mandibular plane to Sella-Nasion angle*, ángulo formado entre la línea *Sella-Basion* y el plano mandibular
MSAT: Saturación media de oxígeno
ODI: *Oxygen desaturation index*, índice de desaturación de oxígeno
OR: *Odds ratio*
OSA-18: Cuestionario de calidad de vida relacionada con el sueño OSA-18
P. cervical: Perímetro cervical
PNS: *Posterior nasal spine*, espina nasal posterior (punto cefalométrico)
PP: *Per protocol*, análisis por protocolo
PSCC: *Penn State Child Cohort*
PSG: Polisomnografía
PSQ: *Pediatric sleep questionnaire*
RDI: *Respiratory disturbance index*, índice de alteraciones respiratorias
S: *Sella*, silla turca (punto cefalométrico)

SNA: *Sella-Nasion to Nasion-point A angle*, ángulo formado entre la línea *Sella-Nasion* y la línea *Nasion-punto A*

SNB: *Sella-Nasion to point B angle*, ángulo formado entre la línea *Sella-Nasion* y la línea *Nasion-punto B*

T₀: Evaluación retrospectiva, previa a la adenoamigdalectomía

T₁: Evaluación inicial, tras adenoamigdalectomía

T₂: Evaluación final, tras la intervención

T₃: Evaluación extraordinaria, tras la readenoidectomía en caso de precisarla

T90: porcentaje de tiempo total de sueño pasado con una saturación por debajo del 90%

TDAH: Trastorno por déficit de atención/hiperactividad

TRS: Trastornos respiratorios del sueño

TuCasa: *Tucson's Children Assessment of Sleep Apnea Study*

Δ ABS T₁-T₂: Cambio en el cuestionario propio de absentismo laboral y escolar entre T₁ y T₂

Δ ADHD-IV T₁-T₂: Cambio en el cuestionario de síntomas de hiperactividad y déficit de atención entre T₁ y T₂

Δ ANB: Diferencia en el ANB

Δ DIC: Diferencia en la distancia intercanina

Δ OSA-18 T₁-T₂: Cambio en el cuestionario de calidad de vida relacionada con la AOS pediátrica entre T₁ y T₂

Δ SNA: Diferencia en el SNA

Δ SNB: Diferencia en el SNB

1 INTRODUCCIÓN

La apnea obstructiva del sueño (AOS) es un trastorno respiratorio durante el sueño caracterizado por una obstrucción recurrente de la vía aérea superior que resulta en una disrupción de la oxigenación, la ventilación y la arquitectura del sueño¹. La AOS pediátrica puede afectar hasta el 3% de la población pediátrica^{2,3}, y la indicación de su tratamiento viene dada por su asociación con un espectro de morbilidades metabólicas, cardiovasculares, neurocognitivas y por una limitación de la calidad de vida y del crecimiento de los niños afectados.⁴ Aunque se trata de una enfermedad multifactorial, una de las bases fisiopatológicas fundamentales de la AOS es la ocupación anatómica de la vía aérea superior. De hecho, la causa de la AOS pediátrica más frecuentemente identificada es la hipertrofia adenoamigdal⁵, siendo la adenoamigdalectomía (AAT) el tratamiento de elección^{1,6}. Sin embargo, las limitaciones de la AAT son conocidas: la tasa de curación apenas alcanza el 80%⁷⁻¹⁰, no está exenta de morbilidad e incluso de mortalidad¹¹⁻¹³, es costosa¹⁴, y no es una opción para algunos pacientes, ya que hasta un 50% no presentan una hipertrofia adenoamigdal¹⁵. Por estos motivos, continúan investigándose otras alternativas de tratamiento que sean menos invasivas, menos costosas, más seguras, y efectivas en los pacientes no candidatos o no respondedores a la AAT.

Entre las manifestaciones que frecuentemente se asocian a la AOS pediátrica se encuentran algunas limitaciones del desarrollo craneofacial como: un paladar estrecho y/u ojival, una mordida cruzada posterior, un ángulo cráneo-mandibular abierto, y una

mordida abierta anterior^{16,17}. La expansión rápida maxilar (ERM) es un tratamiento ortodóncico seguro y reproducible, que se ha empleado durante décadas en el tratamiento de la constricción maxilar y la mordida cruzada posterior¹⁸. La ERM se propuso como alternativa de tratamiento de la AOS pediátrica por primera vez en 2004¹⁹, con resultados prometedores. Desde entonces, se han publicado varios trabajos²⁰⁻²⁵, fundamentalmente estudios de series de casos no controlados, que han profundizado en las indicaciones de esta alternativa de tratamiento para la AOS pediátrica. No obstante, las guías clínicas para el tratamiento de la AOS pediátrica^{1,6}, advierten desde 2012 sobre la ausencia de ensayos clínicos aleatorizados que confirmen la efectividad de la ERM. Esta advertencia se ha convertido en una exigencia en la medida que se ha conocido la historia natural de la AOS pediátrica: estudios poblacionales longitudinales reconocen una capacidad de resolución espontánea de la AOS pediátrica en al menos el 70% de los casos²⁶⁻²⁹, y ensayos clínicos aleatorizados controlados encuentran tasas de curación espontánea cercanas al 50%⁸. Además, existen dudas sustanciales sobre la existencia de una verdadera relación causal entre la AOS pediátrica y las comorbilidades asociadas³⁰, y estas no siempre mejoran con el tratamiento^{8,29}. Resulta por lo tanto imprescindible probar la efectividad de las intervenciones terapéuticas para la AOS pediátrica, realizando estudios aleatorizados controlados con observación.

El proyecto que planteamos realizar es un ensayo clínico aleatorizado, paralelo, que compare el efecto de la terapia ERM con el del tratamiento habitual, en pacientes con AOS pediátrica que no han respondido a la primera línea de tratamiento con AAT. Este tipo de pacientes carece actualmente de alternativas de tratamiento suficientemente probadas, lo que incrementaría la relevancia clínica de obtener un resultado positivo.

Junto a las variables polisomnográficas, *gold-standard* del diagnóstico y la evaluación de la respuesta al tratamiento, se debe valorar mediante cuestionarios validados, el efecto de la terapia sobre la calidad de vida y los síntomas de déficit de atención e hiperactividad.

2 ANTECEDENTES

2.1 DEFINICIÓN

Los trastornos respiratorios del sueño (TRS)³¹ abarcan un espectro de entidades clínicas caracterizadas por una obstrucción intermitente de la vía aérea superior de severidad progresiva, a menudo consideradas parte de un continuo fisiopatológico: ronquido primario, síndrome de resistencia de la vía aérea superior, hipoventilación obstructiva y apnea obstructiva del sueño (AOS)¹.

La primera publicación de un TRS en los niños describió la limitación en el desarrollo neurocognitivo, en el crecimiento y en la calidad del sueño en niños con hipertrofia del tejido amigdalario, emisión de ronquidos y pausas respiratorias durante el sueño, así como los efectos de su persistencia a largo plazo³². Casi un siglo después, la denominación AOS se empleó por primera vez en una serie de niños que presentaban somnolencia excesiva diurna, bajo rendimiento escolar, alteraciones del ánimo, hipertensión y ronquido³³. Este patrón clínico de presentación fue progresivamente reconocido en la población pediátrica y finalmente incluido en las guías para la realización de estudios de sueño de la *American Thoracic Society* (ATS)³⁴. La *American Academy of Pediatrics* (AAP) sentó las bases del diagnóstico y el tratamiento de la AOS pediátrica, publicando sus guías de práctica clínica en 2002³⁵, actualizándolas en 2012⁶.

En la actualidad coexisten varias definiciones de AOS pediátrica, siendo la más reciente la publicada en 2016 por la *European Respiratory Society* (ERS) que la define como “eventos recurrentes de obstrucción de la vía aérea parcial o completa

(obstructivas, mixtas o hipopneas) con disrupción de la oxigenación, la ventilación y el patrón del sueño normal”¹.

2.2 EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de la AOS pediátrica oscila entre el 0,69 y el 2,9%^{2,3,15,36-39}, dependiendo de un criterio diagnóstico para el cual no hay consenso⁴⁰. Existen dos picos de prevalencia, uno en niños entre 2 y 8 años y otro en adolescentes⁴¹. El primer pico se asocia con el periodo durante el cual el tejido linfoide adenoideo y/o amigdalár alcanza su máximo tamaño en relación con el de la vía aérea⁴¹. El segundo pico de prevalencia se asemeja en su forma de presentación a la AOS del adulto, asociándose de una manera más clara al sobrepeso y al sexo masculino; de hecho, el ICSD-3 permite la utilización de criterios de diagnóstico de adultos en pacientes a partir de los 13 años³¹. Aunque no presenta predilección por sexo^{3,27}, con la edad la AOS pediátrica puede mostrar una sobreexpresión en los varones en relación con el sobrepeso⁴².

2.3 FISIOPATOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

La AOS pediátrica resulta de una combinación de factores de riesgo: a) anatómicos: hipertrofia adenoamigdalár, depósito de grasa en la vía aérea superior, colapsabilidad de los tejidos blandos, y limitación en el desarrollo óseo subyacente, y b) neurofisiológicos: umbral de *arousal* disminuido, disminución del control respiratorio, etc⁴³.

2.3.1 Hipertrofia adenoamigdalár

La hipertrofia adenoamigdalár es el factor de riesgo más comúnmente reconocido en pacientes con AOS pediátrica^{5,8}. Aunque generalmente se habla de hipertrofia adenoamigdalár como una única entidad fisiopatológica, el crecimiento del tejido linfoepitelial se produce en dos localizaciones anatómicas con características y tratamientos diferentes: las amígdalas palatinas y las amígdalas faríngeas o adenoides.

La hipertrofia amigdalар, cuya evaluación se lleva a cabo de manera sencilla mediante una exploración intraoral utilizando la escala visual 0-4+⁴⁴, no se correlaciona de manera constante con la AOS pediátrica^{45,46}. Además, se ha encontrado una baja prevalencia de hipertrofia amigdalар en pacientes con AOS leve (28,8%) y moderada (46,9%) en cohortes poblacionales¹⁵, poniendo de manifiesto de este modo, la necesidad de considerar otros factores fisiopatológicos y alternativas de tratamiento para estos pacientes. La hipertrofia adenoidea en cambio, es mucho menos accesible para ser evaluada, y su estadificación no está estandarizada. Para su evaluación se han utilizado distintas escalas⁴⁷⁻⁴⁹ y estimaciones del porcentaje de vía aérea ocupado⁵⁰⁻⁵², siempre limitadas por una reproducibilidad intra e interobservador insuficientemente probada⁵³ y por la necesidad de una prueba relativamente invasiva, que se realiza en niños que no siempre son colaboradores. La localización anatómica del tejido adenoideo a nivel de la nasofaringe hace imposible su evaluación visual directa, siendo la fibronasoesndoscopia (FNE) la técnica más empleada⁵⁴.

2.3.2 Sobrepeso y obesidad

La AOS y los TRS en la edad pediátrica son más prevalentes en niños obesos comparados con controles de peso normal^{46,55-58}. Sin embargo, la correlación entre el Índice de Masa Corporal (IMC) y la presencia de AOS puede ser leve^{15,46} o incluso inexistente^{58,59}. En el contexto de la asimilación del segundo pico de prevalencia de la AOS pediátrica con la AOS adulta, la relación de la AOS pediátrica con la obesidad parece aumentar con la edad⁵⁸.

2.3.3 Antecedentes familiares, raza y estatus socioeconómico

El riesgo de presentar AOS pediátrica es mayor en aquellos pacientes que tienen algún familiar con historia de AOS (*odds ratio* de 4 a 5)⁶⁰, siendo la presentación familiar más frecuente que la esporádica⁶¹. El parto pretérmino es un factor de riesgo para la aparición de AOS pediátrico⁶²⁻⁶⁷. Los pacientes de raza afroamericana tienen mayor riesgo de presentar AOS^{8,38,64}, y este riesgo parece ser mayor en pacientes más

jóvenes⁶⁰. Un estudio poblacional estimó que los pacientes de raza afroamericana eran 3,5 veces más propensos a presentar AOS, independientemente de la obesidad y de factores de riesgo respiratorios³⁸. Un análisis *ad-hoc* de los resultados del ensayo clínico *Childhood Adenotonsillectomy Trial* (CHAT) mostró una media de IAH un 20% superior, y todos los pacientes excluidos por sobrepasar el umbral superior de inclusión fueron de raza afroamericana⁶⁸. Los datos en relación con la raza y el nivel socioeconómico pueden confundirse y además reflejar exposiciones ambientales determinadas específicas⁶⁸. Aunque se han demostrado relaciones entre la residencia en barrios más desfavorecidos y la presencia de AOS pediátrica^{69,70}, esta relación parece menos fuerte que el riesgo relacionado con ser de raza afroamericana.

2.3.4 Enfermedad de las vías respiratorias. Exposición tabáquica

Las enfermedades respiratorias del tracto respiratorio superior e inferior se han relacionado frecuentemente con los TRS. Un estudio epidemiológico en el Reino Unido demostró una frecuencia superior de roncoadores entre pacientes menores de 40 años que eran asmáticos en comparación con los no asmáticos⁷¹. La presencia de tos habitual, sibilancias persistentes, asma o historia de problemas sinusales se han relacionado con la presencia de AOS pediátrica³⁸.

La exposición ambiental al tabaco también se ha relacionado con TRS^{72,73} y AOS en niños^{68,74}.

2.3.5 Características craneofaciales

La asociación entre la obstrucción de la vía aérea superior, distintos trastornos respiratorios del sueño y la existencia de determinadas características craneofaciales ha sido observada desde hace mucho tiempo. Así la descripción de un fenotipo facial relacionado con obstrucción respiratoria nasal, conocido como *facies adenoidea*, se remonta a la segunda mitad del siglo XIX⁷⁵⁻⁷⁷ y ha sido retomada periódicamente⁷⁸⁻⁸³ hasta la actualidad. La presencia de una obstrucción de la cavidad nasal y la respiración oral forzada resultante, provocarían una serie de alteraciones en la posición y el tono

muscular orofaríngeo y craneomandibular que desembocaría en una alteración del crecimiento facial: aumento de la altura facial, sobre-erupción de los dientes posteriores, aumento del ángulo craneomandibular, rotación posterior e inferior de la mandíbula, mordida abierta anterior, aumento del resalte dental anteroposterior, y estrechamiento de la arcada dental maxilar⁸⁴. Una serie de estudios experimentales⁸⁵⁻⁹² llevados a cabo a finales de la década de los 70 aportó evidencias causales sobre la relación entre la obstrucción respiratoria nasal con la consiguiente respiración oral forzada y la aparición de determinadas manifestaciones orofaciales. En dichos experimentos, se obstruyeron las narinas de una serie de monos *Rhesus* recién nacidos, mediante tapones de látex provocando una respiración oral forzada. Los animales de estudio se adaptaron a la nueva situación respiratoria con distintos patrones posturales mandibulares y cervicales que desembocaron en una variedad de cambios morfológicos: la apertura del ángulo cráneo-mandibular (rotación posteroinferior), el desarrollo de una mordida abierta anterior, el desplazamiento inferior del maxilar, y/o el desarrollo de maloclusiones dentales. Algunos de esos cambios fueron revertidos al eliminar la obstrucción de la respiración nasal, reforzando la sospecha de una relación causal entre la obstrucción respiratoria nasal y la presentación de determinados patrones de crecimiento dentofacial⁸⁸.

Más recientemente, se han descrito asociaciones de algunas de las características dentofaciales de la *facies adenoidea* en pacientes con diagnóstico de AOS pediátrica: arcada maxilar estrecha, paladar alto y ojival, mordida cruzada posterior, altura facial anterior inferior aumentada, aumento del ángulo goníaco, rotación mandibular posteroinferior, mentón retrusivo, tendencia a la mordida abierta anterior, e incompetencia labial^{16,17}. Una revisión sistemática de estudios controlados con pacientes sanos publicada en 2013¹⁷ identificó una diferencia de medias en la relación maxilomandibular anteroposterior evaluada mediante el ángulo ANB de 1,64° entre pacientes con AOS y controles sanos. La diferencia fue estadísticamente significativa ($p < 0,00001$), pero la significación clínica fue considerada marginal. En este estudio también encontró una reducción estadísticamente significativa ($p < 0,00001$) de la vía aérea nasofaríngea (medida de la ocupación relativa del tejido adenoideo a ese nivel) en

forma de reducción de 4,17 mm de la distancia entre la espina nasal posterior (PNS) y el tejido adenoideo más cercano (AD), medida a nivel de la línea PNS-Ba (espina nasal posterior-basion) así como de la distancia PNS-AD2 de 3,2 mm (en la línea perpendicular a la S-Ba (silla turca-basion) con respecto a los controles sanos¹⁷. Otra revisión sistemática¹⁶ encontró diferencias estadísticamente significativas en tres mediciones angulares (ANB: ángulo formado entre la línea Nasion-Punto A y la línea Nasion-Punto B; SNB: ángulo formado entre la línea Sella-Nasion y la línea Nasion-Punto; y MP-SN: ángulo formado entre la línea Sella-Nasion y el plano mandibular) en pacientes con AOS pediátrico en comparación con controles sanos. No obstante, sigue sin estar demostrada la utilidad de estas observaciones en el diagnóstico de sospecha de la AOS pediátrica, o dicho de otro modo, su validez como factor de riesgo de la AOS pediátrica⁹³.

2.4 MORBILIDAD

Los trastornos respiratorios del sueño y la AOS pediátrica han sido asociados a una variedad de desórdenes metabólicos, cardiovasculares, y neurocognitivos⁴. Estas asociaciones han sustentado gran parte de su relevancia clínica y terapéutica.

2.4.1 Síndrome metabólico y riesgo cardiovascular

La privación de sueño puede alterar los niveles de hormonas relacionadas con el apetito y la saciedad⁹⁴, habiéndose descrito aumento de la resistencia a la insulina, síndrome metabólico y alteración de la homeostasis lipídica en los pacientes con AOS pediátrica^{95,96}.

A nivel cardiovascular, un aumento en la actividad simpática relacionado con la hipoxemia episódica⁹⁷ podría justificar el aumento en la tensión arterial^{98,99}, la aparición de hipertrofia del ventrículo izquierdo¹⁰⁰ y de hipertensión arterial pulmonar¹⁰¹. El tratamiento con AAT mejoró los niveles de insulina, lípidos y marcadores de inflamación⁹⁶, la tensión arterial⁹⁹, los marcadores de inflamación (TNF-alfa)¹⁰² y los de disfunción endotelial (endotelina-1)¹⁰³. No obstante, la contribución relativa de la AOS

en comparación con la que presenta la obesidad como factor de riesgo independiente en algunas de estas comorbilidades, sigue sin estar clara^{4,30,95,104}.

2.4.2 Afectación neurocognitiva y de la calidad de vida

La evidencia de una asociación entre la AOS pediátrica no tratada y la presentación de bajo rendimiento académico^{74,105,106} y alteraciones de la conducta externalizantes^{8,107-113} e internalizantes¹¹⁴⁻¹¹⁶, es amplia⁴. Una de las relaciones más discutidas de la AOS pediátrica es la que se produce con la aparición de síntomas del trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH)^{105,108-110,117}. La prevalencia de TDAH en la población escolar es de un 8-10%, mientras que hasta un 20-30% de los pacientes con trastornos respiratorios del sueño y/o AOS presentan problemas del espectro de la inatención y la hiperactividad⁴². Estos síntomas parecen mejorar con el tratamiento con AAT^{8,109,110} y cPAP¹¹⁸.

También se ha encontrado una calidad de vida disminuida en pacientes con AOS pediátrica en comparación con controles sanos¹¹⁹⁻¹²¹. En dos de esos estudios, se reconoció que la calidad de vida era similar a la de los pacientes con artritis reumatoide juvenil^{119,121}. La calidad de vida ha mejorado con el tratamiento con AAT¹²²⁻¹²⁸ y ERM^{129,130}. El cuestionario de calidad de vida relacionada con el sueño OSA-18 (con un rango entre 18 y 126 puntos) en una muestra de 22 niños de edad situada entre 4 y 10 años, que presentaban algún trastorno respiratorio del sueño, diferentes grados de hipertrofia adenoamigdal y criterios de expansión maxilar, mejoró de 91 hasta 47 puntos tras realizar la ERM¹²⁹.

Otra serie¹³⁰ distribuyó a 78 pacientes de entre 8 y 17 años en dos grupos de alto y bajo riesgo para TRS según el resultado en la herramienta de cribado *Pediatric Sleep Questionnaire* (PSQ). El resultado del cuestionario OSA-18 en los 5 pacientes que disponían de dicha información en el grupo de alto riesgo fue de 28,40 (+/- 13,35), mientras que en los 5 pacientes del grupo de bajo riesgo fue de 22 (+/- 2,45). Con el tratamiento con ERM, el grupo de alto riesgo mejoró su estadificación en 15,20 (+/- 13,83) puntos mientras que el grupo de bajo riesgo la empeoró en 1,10 (+/-1,75) puntos,

la diferencia estadísticamente significativa. En un ensayo clínico aleatorizado¹³¹, la calidad de vida relacionada con la salud oral fue significativamente mejor en 40 pacientes de entre 8 y 10 años con una deficiencia maxilar transversal y una mordida cruzada posterior bilateral sometidos a ERM, en comparación con otros 40 pacientes observados. No obstante, la mayoría de los estudios publicados carecen de grupo control con el que comparar los resultados; resulta por lo tanto difícil atribuir la mejoría en la calidad de vida íntegramente a la alternativa de tratamiento propuesta. Se ha evidenciado una mejoría espontánea estadísticamente significativa en la calidad de vida evaluada mediante el cuestionario OSA-18 a los 8 meses en 34 pacientes de entre 3 y 16 años con AOS leve asignados a observación¹³².

2.5 DIAGNÓSTICO

La polisomnografía atendida en laboratorio (PSG) es la herramienta *gold-standard* para el diagnóstico de la AOS pediátrica^{1,6,34,133}. Sin embargo, es un procedimiento que consume abundantes recursos y no siempre está disponible. Los estudios de sueño simplificados domiciliarios (HSAT, *Home Sleep Apnea Tests*) están ampliamente probados y aceptados para el diagnóstico de la AOS del adulto¹³⁴, pero todavía no han sido suficientemente validados para su uso en la AOS pediátrica¹³⁵⁻¹⁴². No obstante, las guías de práctica clínica los consideran una opción cuando la PSG no está disponible^{1,6} y como herramienta de *screening*¹⁴³. Algunas sociedades se han posicionado en contra de su utilización para el diagnóstico de rutina de la AOS pediátrica¹⁴⁴.

2.5.1 Criterios diagnósticos

Los criterios diagnósticos para la AOS pediátrica no están estandarizados⁴⁰. El Índice de Apnea Hipopnea (IAH) es una medida del número de eventos de apnea o hipopnea padecidos por hora de sueño, que es utilizado frecuentemente para determinar la severidad y valorar la respuesta al tratamiento¹⁴⁵. Sin embargo, no existe consenso sobre el punto de corte a emplear; la presencia de síntomas asociada a un $IAH \geq 1$ episodio $\cdot h^{-1}$ diagnostica AOS pediátrica en la mayoría de los estudios publicados¹. Pero

un IAH obstructivo (IAHO) ≥ 2 y/o un Índice de Apnea Obstructiva (IAO) $\geq 1^8$, un IAH ≥ 3 ^{39,146,147}, o incluso un IAH ≥ 5 ^{15,26,38}, también han sido utilizados. Además, los criterios para la puntuación de eventos respiratorios han sufrido sucesivas actualizaciones (ATS 1996³⁴, AASM 2007¹⁴⁸, AASM 2012¹⁴⁹). La elección de diferentes criterios de puntuación y umbrales de diagnóstico pueden modificar la severidad apreciada en un mismo estudio de sueño, condicionando la prevalencia y el porcentaje de éxito del tratamiento observado¹⁵⁰⁻¹⁵³. Aunque el IAH está ampliamente aceptado como la medida del éxito del tratamiento, los cambios en la morbilidad de la AOS pediátrica relacionados con el tratamiento no se relacionan de manera constante con el cambio en el IAH o su normalización¹⁴⁵. Se han encontrado diferencias en la estadificación de un mismo paciente al repetir la prueba diagnóstica con PSG¹⁵⁴⁻¹⁵⁷ o HSAT^{158,159} en noches consecutivas. Por el contrario, la fiabilidad intra e interobservador para el diagnóstico de un mismo estudio parece demostrada¹⁶⁰, con al menos un estudio de nivel 1, demostrando una concordancia buena a excelente¹⁶¹.

2.5.2 Otras herramientas diagnósticas

Se han descrito más de 100 herramientas para el cribado de la AOS pediátrica¹⁶². No obstante, menos de 60 han estudiado su validez psicométrica¹⁶² y solo 15 se han sometido a alguna prueba de precisión diagnóstica¹⁶³. Algunos de los más conocidos son el *OSA score*¹⁶⁴, la escala *SRBD*¹⁶⁵, el *Severity score*¹⁶⁶ y el *OSA-18*¹⁶⁷. Cada uno de ellos ha demostrado diferentes fortalezas y debilidades en el cribado de AOS pediátrica, pero ninguno permite predecir de manera reproducible el diagnóstico en términos de variables polisomnográficas¹⁶⁷.

2.6 HISTORIA NATURAL

A diferencia de la AOS del adulto¹⁶⁸, en la que la progresión de la severidad es la norma¹⁶⁹⁻¹⁷², la AOS pediátrica a menudo remite espontáneamente. Varios estudios poblacionales longitudinales así lo demuestran: el *Cleveland Children's Sleep and Healthy Study* (CCSHC)²⁶ encontró una tasa de remisión del 92,3% (IAH < 5) en 490

pacientes evaluados mediante PSG a los 8-11 años y a los 16-19 años; el *Tucson's Children Assessment of Sleep Apnea Study (TuCasa)*²⁷ encontró tasas de remisión del 70,8%, utilizando una definición de AOS menos restrictiva ($RDI < 1$) en 319 pacientes evaluados mediante PSG a los 8,5 y 13,7 años; y el *Penn State Child Cohort (PSCC)*²⁸ demostró curación ($IAH < 5$) del 100% de los 700 pacientes evaluados mediante PSG a los 9,2 y 16,9 años. Más recientemente, una cohorte de tratamiento obtenida de un estudio poblacional, el *Hong Kong Child Cohort (HKCC)*²⁹, demostró la continuidad de estos resultados hasta la edad adulta con un 69% de curación ($IAHO < 5$) desde los 9,8 años hasta los 20,2 años.

2.7 TRATAMIENTO

La naturaleza multifactorial de la AOS pediátrica explica el amplio abanico de alternativas terapéuticas disponibles. La severidad y las características que predisponen a la obstrucción de la vía aérea superior en cada paciente, deben guiar el tratamiento a través de un abordaje escalonado individualizado^{1,173}.

2.7.1 Adenoamigdalectomía

La adenoamigdalectomía (AAT) es una de las intervenciones quirúrgicas más frecuentemente realizadas en población pediátrica: más de 500.000 al año en los Estados Unidos de América¹⁷⁴. Aunque frecuentemente se realiza de manera conjunta, consiste en realidad de dos intervenciones quirúrgicas diferentes: amigdalectomía o resección de las amígdalas palatinas de la orofaringe; y adenoidectomía o resección de las adenoides (o amígdalas faríngeas) de la nasofaringe¹⁷⁵.

La AAT es la primera línea de tratamiento en pacientes con hipertrofia adenoamigdalar y AOS pediátrica^{1,6,147}, y a menudo consigue disminuir el IAH ⁷⁻¹⁰. Sin embargo, la normalización del IAH ocurre solo en un 25-46,6% de los pacientes cuando se utiliza el criterio más estricto ($IAH < 1$)^{7,9,10}, aumentando hasta el 79% cuando se relaja dicho criterio ($IAH < 2$ o $IAHO < 1$)⁸. Estos resultados pueden empeorar en el seguimiento a medio plazo⁹. De hecho, cohortes poblacionales longitudinales sugieren que el

antecedente de adenoidectomía y/o amigdalectomía en pacientes pre-puberales podría de hecho estar relacionado con la persistencia y/o aparición de TRS y AOS en lugar de con su curación^{28,29}. Por estos motivos se recomienda de forma rutinaria la realización de PSG postoperatoria en pacientes con AOS pediátrica moderada o severa, obesidad, síndromes craneofaciales y neurológicos, así como en pacientes con AOS leve que muestren persistencia de síntomas residuales^{6,133}.

Las limitaciones de la AAT para el tratamiento de la AOS pediátrica son conocidas, con una tasa de curación apenas alcanza el 80%⁷⁻¹⁰, que no está exenta de morbilidad e incluso de mortalidad¹¹⁻¹³, que es una terapia costosa (mediana de coste de 1088\$, rango 317\$-2091\$)¹⁴, y que no es una opción para los pacientes sin hipertrofia adenoamigdalares relevante, que son casi la mitad de los pacientes con AOS pediátrica¹⁵. Por todo ello, la búsqueda de alternativas de tratamiento debe continuar, buscando opciones más seguras, menos invasivas, menos costosas y efectivas en los pacientes no candidatos o no respondedores a AAT.

2.7.2 Otras alternativas de tratamiento

Se recomienda la pérdida de peso en pacientes con sobrepeso u obesidad, aunque esta medida parece presentar mayor eficacia a mayor edad¹. Aunque el cambio en el IAH no alcanzó la significación estadística, una revisión sistemática evidenció que una estrategia multidisciplinar incluyendo la restricción dietética y el ejercicio físico en pacientes de entre 10 y 19 años normalizó el IAH en el 46,2–79,7% de los casos y mejoró el tiempo total de sueño¹⁷⁶. El tratamiento con presión de aire continua positiva (CPAP), *gold-standard* del tratamiento en la AOS del adulto¹⁷⁷, se reserva generalmente para pacientes con AOS pediátrica moderada o severa, no candidatos a cirugía^{1,6,147}. La adherencia a menudo no alcanza el 50%¹⁷⁸⁻¹⁸⁰, y al igual que en los adultos los primeros dos o tres meses de uso predicen la adherencia a largo plazo¹⁸¹. El *montelukast* intraoral ha demostrado ser beneficioso a corto plazo en pacientes no obesos, no tratados quirúrgicamente y sin comorbilidades¹⁸². Los corticoides intranasales podrían tener

efecto a corto plazo sobre la saturación nocturna de oxígeno en la AOS leve o moderada, pero el impacto en su severidad es incierto¹⁸².

2.7.3 Expansión Rápida Maxilar

La Expansión Rápida Maxilar (ERM) es un procedimiento ortodóncico estándar que permite aplicar una distracción osteogénica transversal de la sutura palatina media mediante un tornillo de nivelado que actúa sobre ambas hemiarquadas maxilares simultáneamente. El contacto del tornillo con las hemiarquadas puede realizarse sobre los dientes (dentosoportado), la mucosa (mucosoportado), el hueso (osteosoportado) o una combinación de los anteriores (mixto); y a través de una placa de material acrílico, bandas dentales metálicas o tornillos osteointegrados en función del tipo de dispositivo. Aunque lo más habitual es llevar a cabo la ERM en pacientes en crecimiento cuya sutura palatina media aún no se ha fusionado, puede aplicarse también en pacientes adultos¹⁸³, ya sea con asistencia quirúrgica^{184,185} o de manera ortopédica osteosoportada¹⁸⁶.

Los orígenes de la Expansión Rápida Maxilar (ERM) se remontan a mediados del siglo XIX en el que el Dr. Emerson Angell consiguió ensanchar hasta un cuarto de pulgada la arcada maxilar de una paciente de 14 años con problemas de apiñamiento dental por medio de un tornillo de nivelado aplicado sobre bandas a nivel de premolares superiores¹⁸⁷. Durante las décadas siguientes, se utilizaron diversas variaciones de la técnica con diferente éxito para finalmente caer en el olvido por el advenimiento de corrientes de pensamiento afines a los conceptos funcionales de crecimiento del esqueleto óseo maxilofacial¹⁸⁸. En la década de los 60 del pasado siglo el Dr. Andrew Haas rescató esta técnica y, tras una serie de experimentos animales, reintrodujo este tratamiento en humanos en una serie de 45 casos¹⁸⁸.

Las indicaciones más extendidas de la ERM son: el tratamiento del apiñamiento dental relacionado con la hipoplasia maxilar⁸⁴, la corrección de la mordida cruzada posterior¹⁸⁹, la corrección del *shift* mandibular asociado a la mordida cruzada posterior, la mejora de la longitud de la arcada dental maxilar y la mejora de las relaciones sagitales intermaxilares¹⁸. Aunque la hipoplasia maxilar a menudo se identifica con la presencia

de mordida cruzada posterior, esta última no es una condición necesaria para el diagnóstico de hipoplasia maxilar ni para la indicación de ERM. Otras mediciones objetivas, como las distancias intercaninas o intermolares recogidas en las tablas de anchura maxilar/mandibular poblacional normal¹⁹⁰ o determinados índices de anchura maxilar como el índice de Pont¹⁹¹, pueden servir como aproximación al diagnóstico de la deficiencia maxilar¹⁹², pero rara vez sirven como punto de corte absoluto para la indicación de ERM⁸⁴. A menudo tanto el diagnóstico de hipoplasia maxilar como la indicación de tratamiento, viene dado por una comparación más o menos subjetiva de la relación percibida entre las dimensiones del maxilar con respecto a otras estructuras vecinas (por ejemplo, la anchura bicigomática)⁸⁴.

La ausencia de criterios objetivos universalmente aceptados para la indicación de la ERM dificulta la valoración de la prevalencia de pacientes candidatos a este tratamiento¹⁹³.

La presencia de una mordida cruzada posterior es una indicación más o menos inequívoca de tratamiento, y su diagnóstico deja poco margen para la interpretación. La prevalencia de mordida cruzada posterior en la población general oscila entre el 5 y el 23%¹⁸. En cohortes de pacientes con dentición primaria o mixta oscilan entre el 7,2% y el 26,4%¹⁹⁴⁻¹⁹⁷. La prevalencia de mordida cruzada posterior en pacientes con TRS y/o AOS es mayor que en los controles sanos; 64,7 % vs 15,3%¹⁹⁸, 12,2% vs 2,4%¹⁹⁹, 31,8% vs 10,4%³⁷, 40% vs 13,3%²⁰⁰, 52% vs 0%²⁰¹, aunque las diferencias no siempre fueron estadísticamente significativas¹⁹⁹. Por su parte, los diagnósticos de “paladar estrecho”, “paladar ojival”, “hipoplasia maxilar”, “mordida profunda”, “mordida retrusiva” utilizados frecuentemente como criterio para la ERM, a menudo han sido insuficientemente descritos de manera que pueda establecerse su verdadera prevalencia en la población¹⁹³.

2.8 EFECTOS DE LA ERM SOBRE LA VÍA AÉREA SUPERIOR

La ERM produce un ensanchamiento dental y maxilar en el corto^{202,203} y en el largo plazo²⁰⁴. Los efectos dentales parecen ser más amplios que los maxilares¹⁸, por lo

que a menudo se observa una recidiva parcial^{1203,205}. La estabilidad de los resultados de la terapia ERM a largo plazo²⁰⁶⁻²⁰⁸ no está suficientemente probada^{189,209}.

Se han atribuido numerosos efectos positivos sobre la vía aérea superior al ensanchamiento anatómico producido por la terapéutica ERM: a) aumento de la anchura²⁰² y el volumen²¹⁰⁻²¹² de la vía aérea, b) aumento de las dimensiones de la cavidad nasal,²¹³ c) disminución de la resistencia a la respiración nasal²¹⁴, d) mejoría en la posición de la lengua^{215,216} y e) mejoría en el patrón respiratorio²¹. Sin embargo, la mayor parte de esta evidencia está basada en estudios no controlados, a corto plazo, y que presentan una calidad metodológica baja o muy baja¹⁸. Varios autores^{211,213} concluyen que el aumento de la vía aérea que se produce no es clínicamente significativo, y que por tanto no justifica la utilización de la terapia ERM sin el respaldo de una indicación ortodóncica. El volumen de la cavidad nasal medido mediante rinometría acústica²¹⁷⁻²²⁰, tomografía computerizada²²¹⁻²²⁶ o ambos²²⁷, aumentó tras ERM en varios estudios. Sin embargo, otros estudios^{228,229} no encontraron diferencias estadísticamente significativas; entre los que se encuentra el único RCT²²⁸ que compara el cambio en el volumen de la vía aérea superior mediante CBCT y rinometría acústica, en pacientes tratados con ERM comparado con pacientes no tratados. Este estudio encontró “datos muy variables y muy pocas correlaciones positivas” entre las dimensiones esqueléticas y los cambios en la vía aérea nasal. El volumen total de la vía aérea superior aumentó de manera significativa tras la ERM en varios estudios no controlados^{221-223,225,230,231}. Otros tantos no encontraron diferencias estadísticamente significativas^{224,226,227,229,232-234}. La resistencia de la vía aérea superior evaluada mediante rinomanometría disminuyó de manera significativa tras la ERM²³⁵⁻²³⁹. Otros estudios controlados²⁴⁰⁻²⁴² y no controlados^{243,244}, no encontraron diferencias estadísticamente significativas.

En general, atribuir el aumento de las dimensiones anatómicas a un determinado tratamiento en una cohorte de pacientes en crecimiento en un estudio no controlado puede llevar a una sobreestimación del efecto del tratamiento²⁴⁵.

2.9 ERM PARA EL TRATAMIENTO DE LA AOS PEDIÁTRICA

La ERM se propuso como alternativa de tratamiento mínimamente invasivo para la AOS pediátrica por primera vez en 2004¹⁹ basándose en los efectos anatómicos observados sobre determinadas alteraciones del desarrollo craneofacial asociadas con la presentación de TRS y AOS pediátrica^{75-82,246}, que podrían además tener una fisiopatogenia funcional reversible⁸⁵⁻⁹². El tratamiento esquelético quirúrgico había demostrado resultados positivos en la AOS del adulto²⁴⁷⁻²⁵⁴ en las décadas anteriores. Los resultados obtenidos fueron prometedores ya que los 31 pacientes de entre 6 y 12 años (8,7 de media) con diagnóstico de AOS moderada o severa (media de IAH de 12,2) y sin hipertrofia adenoamigdalар disminuyeron su IAH por debajo de 1 en la evaluación a 12 meses¹⁹. En este grupo, 22 pacientes carecían de hipertrofia adenoamigdalар por “antecedente de AAT sin investigación de la presencia de AOS en el momento de la cirugía”, por lo que cabría suponer que se tratase en realidad de una AOS pediátrica no diagnosticada antes de la cirugía, con una mejoría insuficiente tras AAT, pero que sí habría respondido al tratamiento con ERM posterior. En 2007²¹, se puso de manifiesto su utilidad también en pacientes con distintos grados de hipertrofia adenoamigdalар. En 11 de los 16 pacientes de entre 4 y 11 años (6,9 años de media) con AOS leve o moderada (media de IAH de 5,8) que habían rechazado el tratamiento con AAT, se observó una mejoría significativa de su IAH con la ERM, y la mejoría fue mayor en los pacientes que presentaban un criterio “alternativo” de indicación de ERM (mordidas profundas y/o retrusivas) que en los de indicación clásica (mordida cruzada posterior). En 2011²⁵⁵, y en un intento de profundizar en la utilidad de la ERM como posible sustituto de la AAT, se publicó un ensayo clínico aleatorizado de diseño cruzado realizado en 31 pacientes de 6,5 años de media con AOS severa (media de IAH de 11,8) y criterios tanto de AAT como de ERM. Los pacientes fueron distribuidos en un grupo 1 sometido a tratamiento primario con AAT y si no se curaba, completado con ERM; y un grupo 2 sometido a tratamiento primario con ERM y si no se curaba, completado con AAT. Sólo un paciente se curó tras la primera línea de tratamiento, y todos los pacientes menos dos disminuyeron su IAH por debajo de 1 tras completar ambos tratamientos. Los pacientes del grupo 1 que no se curaban con AAT de primera línea (es decir, pacientes con AOS residual tras AAT), se curaron al completar el tratamiento con ERM.

Con el objetivo de actualizar la evidencia publicada desde el diseño del protocolo de este proyecto, hemos realizado nuestra propia revisión sistemática de la literatura. Conforme a las recomendaciones de las guías PRISMA 2020²⁵⁶, hicimos pública²⁵⁷ la metodología de nuestra revisión sistemática antes de iniciarla. En ella nos preguntábamos si “en niños (menores de 18 años) con AOS, la ERM mejora los resultados del estudio de sueño en comparación con la observación o el tratamiento alternativo”. Esta revisión sistemática²⁵⁸, que va a ser publicada en la revista *Sleep Medicine Reviews*, profundiza en la importancia de controlar los resultados del tratamiento de la AOS pediátrica con un grupo de observación por la posibilidad de resolución espontánea anteriormente mencionada. Incluimos este artículo, actualmente “en prensa” como **Apéndice I**; su lectura complementa la presentación de los antecedentes fundamentales para contextualizar nuestra investigación a la luz de las investigaciones más recientes en AOS pediátrica.

3 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

En el año 2013 diseñamos nuestro Protocolo de manejo para los pacientes con AOS pediátrica con el aval de las Guías Clínicas para el diagnóstico y tratamiento de la AOS pediátrica vigentes^{6,147}, varias series de casos con resultados favorables¹⁹⁻²⁵, pero sobre todo de los resultados del ensayo clínico aleatorizado publicado por Guillemínault *et al.* en 2011²⁵⁵. La efectividad de la ERM en pacientes con respuesta insuficiente a la AAT¹⁹ demostrada en un contexto aleatorizado²⁵⁵ respaldó la inclusión de un grupo de pacientes (P) especialmente complejo pero relevante por la ausencia de alternativas de tratamiento validadas. Los pacientes no debían presentar hipertrofia adenoidea o amigdalar que ocluyese más del 50% de la vía aérea, pues en estos casos lo indicado es la reintervención mediante adenoidectomía y/o amigdalectomía. Ante la ausencia de información sobre los criterios de inclusión utilizados en las series publicadas, decidimos incluir a pacientes con mordidas cruzadas posteriores, pero también mordidas profundas y/o retrusivas en base a los resultados de Villa *et al.* en 2007²¹. La intervención (I) a estudio fue la ERM según la técnica habitual, cuya descripción en las series previas sí es homogénea y reproducible. Para evaluar la aportación de dicha intervención a la mejoría en la AOS pediátrica, se planteó un grupo control (C) asignado de forma aleatoria al tratamiento habitual. La variable principal a estudio (O) fue el cambio en el IAH, pues esta es la medida más ampliamente aceptada para la estadificación de la AOS, así como para la evaluación de su respuesta al tratamiento¹⁴⁵. Además, se decidió evaluar los efectos sobre la calidad de vida y los síntomas de hiperactividad y déficit de atención mediante dos escalas validadas en lengua castellana. Al no contar con una herramienta validada para la evaluación de la interferencia en la vida diaria de los pacientes con AOS

pediátrica no resuelta con el tratamiento, así como en la vida diaria de sus cuidadores, decidimos emplear un cuestionario propio.

Con el diseño de este protocolo pretendemos comprobar si la ERM era un tratamiento eficaz de la AOS pediátrica en pacientes que no han respondido al tratamiento primario con AAT, pacientes que entonces se encontraban huérfanos de tratamiento y que actualmente siguen sin alternativas suficientemente probadas y contrastadas.

3.1 HIPÓTESIS

La hipótesis de nuestro proyecto de Tesis Doctoral es que la expansión rápida maxilar (ERM) es un tratamiento efectivo para la apnea obstructiva del sueño (AOS) pediátrica resistente a adenoamigdalectomía (AAT), que mejora los parámetros polisomnográficos, la calidad de vida, los síntomas de déficit de atención y de hiperactividad, el absentismo y el crecimiento dentofacial.

3.2 OBJETIVOS

Para comprobar la hipótesis que hemos proyectado, trazamos los siguientes objetivos:

3.2.1 Principal

1. Conocer el efecto de la terapia de expansión rápida maxilar (ERM) en comparación con el tratamiento habitual en la apnea obstructiva del sueño (AOS) pediátrica resistente a adenoamigdalectomía (AAT), en base a los datos polisomnográficos, específicamente el índice de apnea hipopnea (IAH).

3.2.2 Secundarios

2. Conocer el efecto de la ERM en comparación con el tratamiento habitual en la AOS pediátrica resistente a AAT, en base a otros datos polisomnográficos (IAHO, T90, LSAT, IDO).
3. Determinar la mejora en la calidad de vida de los pacientes con AOS pediátrica resistente a AAT sometidos a ERM en comparación con el tratamiento habitual, en base a los resultados de un cuestionario validado (OSA-18).
4. Determinar la mejora en los síntomas de hiperactividad y déficit de atención de los pacientes con AOS pediátrica resistente a AAT sometidos a ERM en comparación con la terapia habitual, en base a los resultados de un cuestionario validado (ADHD-IV).
5. Determinar los cambios en el absentismo (escolar, y laboral de los cuidadores) de los pacientes con AOS pediátrica resistente a AAT sometidos a ERM en comparación con el tratamiento habitual, en base a los resultados de un cuestionario propio.
6. Determinar los cambios en el crecimiento craneofacial de los pacientes con AOS pediátrica resistente a AAT sometidos a ERM en comparación con el tratamiento habitual, en base a mediciones antropométricas transversales (distancia intercanina maxilar y mandibular) y cefalométricas anteroposteriores (SNA, SNB, ANB).

4 MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Hemos diseñado un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico, paralelo y doble ciego, para analizar la efectividad de la terapia con ERM en comparación con el tratamiento habitual en niños diagnosticados de AOS pediátrica residual tras AAT de 4 a 9 años, en relación con los parámetros respiratorios durante el sueño, el crecimiento craneofacial, la calidad de vida relacionada con el sueño, el déficit de atención e hiperactividad, y el absentismo escolar (de los pacientes) y laboral (de sus cuidadores).

4.2 COMITÉ DE ÉTICA

El protocolo de estudio, junto al consentimiento informado, la hoja de información para el paciente (**Apéndice 2**) y el cuaderno de recogida de datos fueron aprobados por el *Comité de Ética de la Investigación Clínica de Euskadi* (CEIC-C) (**Anexo 1**), con el código PI2016036. Las modificaciones realizadas en el protocolo de investigación posteriormente a su puesta en funcionamiento fueron justificadas ante dicho Comité de Ética, y aprobadas (**Anexos II-V**).

4.3 TRATAMIENTO DE DATOS E INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA

Los datos recogidos fueron tratados según lo establecido por la Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal y cumpliendo en todo momento lo establecido por la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica.

4.4 SEGURO DE RESPONSABILIDAD CIVIL SANITARIA

El ensayo clínico contó desde su inicio con un seguro de responsabilidad civil sanitaria (póliza de responsabilidad civil sanitaria 44302123-3), contratado por la Administración de la Comunidad Autónoma de Euskadi (**Anexo VI**).

4.5 FINANCIACIÓN

El ensayo clínico fue realizado con Fondos asignados en convocatoria competitiva del *Departamento de Salud del Gobierno Vasco*: Convocatoria de Ayudas a la Investigación en Proyectos de Salud de 2015, código: 2015111094 (**Anexo VII**).

4.6 REGISTRO

El protocolo de estudio fue registrado en el portal: clinicaltrials.gov, con el identificador: NCT02947464 antes de iniciar el reclutamiento de los pacientes. (disponible en <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02947464>)

4.7 RECLUTAMIENTO

Los progenitores o tutores legales de los pacientes que cumplían todos los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión, recibieron información completa sobre el estudio, incluidos los posibles riesgos y beneficios de este. Tras responder a todas las preguntas pertinentes fueron invitados de manera consecutiva a participar en el ensayo clínico. El consentimiento informado fue firmado por ambos progenitores o tutores legales.

4.8 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- a. Niños y niñas entre 4 y 9 años de edad.
- b. Diagnóstico de AOS pediátrica residual tras AAT, descrita como un IAH mayor o igual a 3 eventos por hora, medido objetivamente mediante PSG.
- c. Presentar indicación ortodóncica de realización de ERM.

- d. Progenitores o Tutores aceptan formar parte del estudio y firman el consentimiento informado.

4.9 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- a. Presentar algún síndrome craneofacial o neurológico.
- b. Presentar hipertrofia adenoidea residual que ocluye más de la mitad de la vía aérea nasal (grados III-IV/IV), evaluada por fibronasendoscopia.
- c. Presentar hipertrofia amigdalaresidual que ocluye más del 50% de la orofaringe (grados III-IV/IV), evaluada por examen intraoral directo.
- d. No presentar indicación ortodóncica para la realización de ERM.

4.10 LOCALIZACIÓN

Este estudio multicéntrico ha sido promovido por el Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial del Hospital Universitario Araba y se ha realizado en cuatro hospitales terciarios: el Hospital Universitario Araba de Vitoria; el Hospital Universitario de Cruces (Baracaldo); el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla de Santander; y el Hospital Universitario de Burgos.

4.11 PROCEDIMIENTO

De acuerdo con las recomendaciones de las guías de diagnóstico y tratamiento vigentes para la AOS pediátrica, y a criterio final de los especialistas en Medicina del sueño y/o Otorrinolaringólogos responsables, los pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico con AAT que presentaban criterios de riesgo de persistencia de la enfermedad (AOS pediátrica moderada o severa, obesidad, síndromes craneofaciales y neurológicos, así como pacientes con AOS leve con persistencia de síntomas residuales) fueron sometidos a un control postoperatorio con un estudio de sueño, que fue HSAT o PSG. Los médicos prescriptores de dichos estudios cribaron activamente a los pacientes cuyo resultado del estudio de sueño post-AAT con PSG o HSAT evidenciase una posible persistencia de AOS pediátrica (IAH >1) y los remitieron para su valoración a consulta de Cirugía Maxilofacial.

La valoración del paciente a lo largo del ensayo clínico siguió el esquema reflejado en la **Tabla 1**.

Tabla 1: Protocolo de evaluación de pacientes durante el ensayo clínico

1ª visita (Cirugía Maxilofacial)

- a. Confirmación de la idoneidad del estudio de sueño (si se trataba de un diagnóstico con PSG, solicitud de HSAT y reevaluación con el resultado).
- b. Confirmación de cumplimiento del criterio de inclusión AOS residual en el estudio del sueño (IAH>5,6 en HSAT).
- c. Confirmación de la indicación de expansión rápida maxilar: análisis dentofacial (exploración intraoral con soporte fotográfico) y radiológico (ortopantomografía y telerradiografía lateral de cráneo).
- d. Explicación del protocolo de estudio, resolución de dudas y preguntas.
- e. Solicitud de consulta con Otorrinolaringología para descartar criterio de exclusión por hipertrofia adenoidea o amigdalar candidata a reintervención quirúrgica, y revisión con resultados.

2ª visita (Otorrinolaringología)

- a. Descartar hipertrofia adenoidea candidata a reintervención quirúrgica: estadificación amigdalar T₁ (exploración orofaríngea directa intraoral).
- b. Descartar hipertrofia adenoidea candidata a reintervención quirúrgica: estadificación adenoidea T₁ (nasofibroendoscopia).
- c. Estadificación de la desviación del tabique nasal T₁ (rinoscopia directa anterior).

3ª visita (Cirugía Maxilofacial)

- a. Confirmación del cumplimiento de criterios de inclusión/exclusión y obtención del consentimiento informado.
 - b. Recogida de variables de crecimiento craneofacial y oclusal T₁: análisis dentofacial (exploración intraoral con soporte fotográfico) y radiológico (ortopantomografía y telerradiografía lateral de cráneo).
 - c. Recogida de variables antropométricas T₁: peso, talla, edad.
 - d. Recogida de variables de calidad de vida, hiperactividad y déficit de atención, y absentismo T₁: entrega de cuestionarios de calidad de vida (OSA-18), hiperactividad y déficit de atención (ADHD-IV.es) y absentismo.
 - e. Extracción del sobre con el grupo de aleatorización correspondiente y remisión al ortodoncista en caso de asignación al grupo de expansión rápida maxilar.
-

4ª visita (Ortodoncia, sólo si el paciente fue asignado al grupo ERM)

- a. Explicación del tratamiento a los progenitores o tutores, de los posibles efectos secundarios y de los riesgos del tratamiento.
- b. Toma de registros para la elaboración a medida del dispositivo intraoral, con cita para la colocación del dispositivo a los 7 días.

5ª visita (Ortodoncia, sólo si el paciente fue asignado al grupo ERM)

- a. Colocación y adhesión del dispositivo intraoral, que se mantiene otros 7 días más sin comenzar la activación para permitir que el niño/a se adapte a la presencia del mismo en la cavidad oral.

6ª visita (Ortodoncia, sólo si el paciente fue asignado al grupo ERM)

- a. Si no ha habido ningún efecto secundario, se comienza con la activación del dispositivo hasta alcanzar el objetivo de expansión (contacto entre las cúspides palatinas de los molares superiores con respecto a las cúspides vestibulares de los molares inferiores, evitando incurrir en mordida en tijera). La activación se lleva a cabo a través de un tornillo de expansión transversal de fácil acceso a través de la cavidad oral y se realiza diariamente (2 vueltas al día) por parte de los progenitores o tutores del paciente, tras una explicación detallada de la técnica y realizar un entrenamiento adecuado. Este proceso es dependiente del grado de hipoplasia maxilar previa, pero generalmente dura alrededor de 3 semanas durante las que el ortodoncista realiza controles semanales prestando especial atención al ritmo de activación y a la posible aparición de efectos indeseados. Durante este proceso es posible la aparición de incomodidad o dolor dental o de la raíz nasal, inflamación o aparición de pequeños hematomas gingivales que se manejan de forma conservadora y con analgesia a dosis ajustadas de edad y peso. Además, como parte del objetivo de la expansión maxilar, durante el período de activación se observa un progresivo aumento en el espacio entre los incisivos centrales superiores (diastema), que es compensado por los movimientos dentales y de erupción fisiológicos posteriores.

7ª visita (Ortodoncia, sólo si el paciente fue asignado al grupo ERM)

- a. Confirmar la obtención del objetivo de expansión deseado.
- b. Bloquear el tornillo del dispositivo mediante una ligadura de alambre y una gota de pegamento acrílico para impedir la activación o desactivación indeseada del mismo. El dispositivo se mantiene *in situ* durante 6 meses para permitir la consolidación de la expansión maxilar conseguida. En este período, las revisiones se espacian cada 6 semanas, pudiendo

adelantarlas o retrasarlas si existe alguna incidencia en el proceso o los familiares así lo solicitan.

8ª visita (Ortodoncia, sólo si el paciente fue asignado al grupo ERM)

- a. Retirada del dispositivo de la cavidad oral y confirmación de la ausencia de efectos secundarios. Se programa una revisión tras un periodo de lavado de 2 meses.

9ª visita (Cirugía Maxilofacial)

- a. Recogida de posibles efectos secundarios y de otras incidencias.
- b. Coordinación de la realización de la batería de pruebas diagnósticas y de control de resultado en T₂: HSAT (médico del sueño); nasofibroendoscopia (Otorrinolaringología); telerradiografía lateral y anteroposterior de cráneo, antropometría, mediciones dentofaciales, cuestionarios OSA-18, ADHD-RS-IV.es y de absentismo (Cirugía Maxilofacial).

10ª visita (Laboratorio de sueño)

- a. Realización de prueba de sueño para la recogida de las variables respiratorias T₂ (HSAT).

11ª visita (Otorrinolaringología)

- a. Estadificación amigdalara T₂ (exploración orofaríngea directa intraoral).
- b. Estadificación adenoidea T₂ (nasofibroendoscopia).
- c. Estadificación desviación del tabique nasal T₂ (rinoscopia directa anterior).

12ª visita (Cirugía Maxilofacial)

- a. Recogida de variables de crecimiento craneofacial y oclusal T₂: análisis dentofacial (exploración intraoral con soporte fotográfico) y radiológico (ortopantomografía y telerradiografía lateral de cráneo).
- b. Recogida de variables antropométricas T₂: peso, talla, edad.
- c. Recogida de variables de calidad de vida, hiperactividad y déficit de atención, y absentismo T₂: entrega de cuestionarios de calidad de vida (OSA-18), hiperactividad y déficit de atención (ADHD-IV.es) y absentismo.

PSG: Polisomnografía; HSAT: Home sleep apnea test, poligrafía respiratoria del sueño; AOS: Apnea obstructiva del sueño; IAH: Índice de apnea hipopnea; T₁: Evaluación inicial; OSA-18: Cuestionario de calidad de vida relacionada con el sueño; ADHD_IV.es: Cuestionario de síntomas de síndrome de déficit de atención e hiperactividad; T₂: Evaluación final.

4.12 INTERVENCIONES

Todos los participantes que cumplieron los criterios de inclusión/exclusión y aceptaron participar en el estudio fueron asignados de manera aleatoria a uno de los

siguientes grupos: 1) Grupo Intervención (ERM): expansión rápida maxilar + terapia habitual; o 2) Grupo Control (CTR): terapia habitual. La descripción de las intervenciones en cada grupo está recogida en la **Tabla 2**.

Tabla 2: Descripción de las intervenciones a estudio

Expansión rápida maxilar:

- a. Se elaboró un dispositivo intraoral acrílico a la medida del paladar y de la arcada maxilar posterior del paciente, con el objetivo de proporcionar una distracción osteogénica de la sutura palatina media, aplicada menos de un mes después de la asignación aleatoria al grupo de tratamiento, según la técnica habitual por un ortodoncista experimentado. Los segmentos maxilares izquierdo y derecho se conectaron mediante un tornillo de distracción tipo Hyrax (Leone. Florencia, Italia), consiguiendo un vector de expansión dentoalveolar transversal con la activación.
- b. Se instruyó a los cuidadores del paciente para activar el tornillo 2 veces al día durante los primeros 7 días, para pasar luego a una activación al día hasta que la cúspide palatina de primer molar superior entró en contacto con la cúspide bucal del primer molar inferior.
- c. Una vez obtenido el objetivo de expansión, el tornillo fue asegurado con una ligadura de alambre y una gota de adhesivo para evitar su activación accidental.
- d. El dispositivo fue retirado de la cavidad oral a los 6 meses, al menos, tras la finalización del período de activación.

Terapia habitual:

- a. Se administraron directrices generales sobre higiene y comportamientos saludables en relación con el sueño.
- b. Se remitió a los pacientes a una consulta de endocrinología infantil para pérdida de peso en caso de obesidad.
- c. Se inició tratamiento con CPAP cuando la severidad o la presencia de comorbilidades lo indicaba (AOS severa y/o con comorbilidades)
- d. Se indicó AAT si existía una hipertrofia adenoidea y/o amigdalas grado III o IV.

CPAP: Presión de aire positiva continua; AOS: Apnea obstructiva del sueño; AAT: Adenoamigdalectomía.

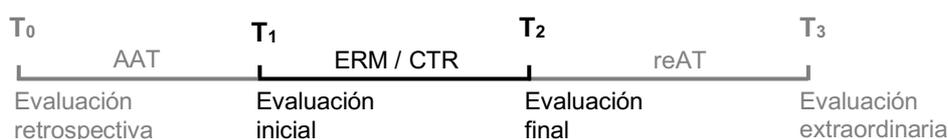
Además, se registraron los tratamientos o exposiciones distintas a las planeadas en el protocolo de estudio, que habían aparecido a lo largo de la ejecución del ensayo

(por ejemplo, tratamiento con CPAP, terapia antiinflamatoria, cirugía de revisión adenoamigdalas)

4.13 VARIABLES DE ESTUDIO

Las variables respiratorias previas a la AAT fueron recogidas en la *evaluación retrospectiva* (T₀). Los valores de las variables de estudio fueron recogidos de manera prospectiva en dos puntos de control, separados 12 meses, en la *evaluación inicial* (T₁) y la *evaluación final* (T₂). Se llevó a cabo una *evaluación extraordinaria* en los pacientes que precisaron re-adenoidectomía (T₃) (**Figura 1**).

Figura 1: Puntos de evaluación del protocolo de estudio



AAT: Adenoamigdalectomía; ERM: Expansión rápida maxilar; CTR: Control; reAT: Re-adenoidectomía

Se recogieron de una manera prospectiva en T₁, T₂ y T₃, las siguientes variables:

- **Demográficas:** Edad (años), Sexo (masculino/femenino).
- **Antropométricas:** Talla en bipedestación (m) mediante estadiómetro con 1 mm de precisión; peso (kg) mediante una báscula digital calibrada con 0,1 kg de precisión y con la indicación de vestir ropa suelta y ligera; perímetro cervical (cm) mediante una cinta métrica plástica no elástica con 1mm de precisión en un punto medio del cuello situado a la altura de la mitad de la columna cervical y la mitad del cuello anterior con el paciente en bipedestación; índice de masa corporal (IMC: kg/m²) calculado según la fórmula $IMC = \text{Peso}(\text{kg})/\text{Talla}(\text{m})^2$.
- **Parámetros respiratorios:** Poligrafía respiratoria de sueño realizada en el domicilio del paciente (HSAT) incluyendo pulso, flujo respiratorio oronasal, saturación de oxígeno transcutánea, movimientos respiratorios y sonido; con lectura manual realizada por un Médico del sueño experimentado de la Unidad Funcional del Sueño del Hospital Universitario Araba, ciego para la asignación

de tratamiento y siguiendo las normas de estadificación de eventos de la *American Academy of Sleep Medicine*.¹⁴⁹ Las variables recogidas fueron: Índice de Apnea Hipopnea global (IAH, eventos.h⁻¹); Índice de Apnea Hipopnea Obstruktiva (IAHO, eventos.h⁻¹); Saturación mínima de oxígeno (LSAT, %SaO₂); Índice de saturación de oxígeno (ODI, eventos.h⁻¹); y porcentaje de tiempo total de sueño pasado con una saturación por debajo del 90% (T90, % de tiempo total de sueño).

- **Datos otorrinolaringológicos:** Hipertrofia amigdalina (escala, resultados entre 0 y 4) evaluada mediante examinación intraoral directa según el método de Brodsky *et al.*⁴⁴; hipertrofia adenoidea (escala, resultados entre 1 y 4) evaluada mediante nasofibroendoscopia según el método de Parikh *et al.*⁴⁹; desviación septal (escala, resultados entre 0 y 2) evaluada mediante rinoscopia anterior directa.
- **Examen dentofacial:** llevado a cabo clínicamente con la ayuda de fotografías intraorales según el método de Björk *et al.*²⁵⁹.
- **Examen oclusal:** Distancia intercanina maxilar y mandibular (mm) medida sobre registros de oclusión obtenidos en una cera articular según el método de Moorrees *et al.*²⁶⁰; aumento de la distancia intercanina maxilar y mandibular (mm) calculada como la diferencia entre las mediciones de distancia intercanina en T₁ y T₂.
- **Cuestionarios autoadministrados:** Calidad de vida evaluada mediante el cuestionario traducido y validado en castellano OSA-18 (escala, resultados entre 18 y 126); hiperactividad y déficit de atención evaluada mediante el cuestionario traducido y validado en castellano ADHD-IV.es (escala, resultados entre 0 y 56); absentismo laboral y escolar mediante un cuestionario propio no validado (escala, resultados entre 0 y 15).

Los cambios producidos entre la evaluación inicial y final (T₁ a T₂) a nivel de la variable principal (IAH), se calcularon de la siguiente manera:

- a. Cambio absoluto en el IAH: $\Delta IAH = IAH T_1 - IAH T_2$

- b. Porcentaje de cambio en el IAH: $\% \Delta \text{IAH} = ((\text{IAH } T_1 - \text{IAH } T_2) / \text{IAH } T_1) * 100$
- c. Curación, en términos de IAH: $\text{IAH} < 5,6$

Los cambios en las variables secundarias (IAHO, LSAT, T90, IDO, OSA-18, ADHD-IV, absentismo, DIC maxilar, DIC mandibular) entre la evaluación inicial y final se calcularon de la misma forma que en los apartados a) y b) anteriores.

4.14 MODIFICACIONES DEL PROTOCOLO INICIAL

La prueba diagnóstica incluida en el protocolo original para la evaluación de las variables respiratorias del sueño era la polisomnografía atendida en el Laboratorio (PSG), *gold-standard* diagnóstico indiscutible. La primera evaluación del protocolo por parte de los revisores de la Convocatoria de Ayudas a la Investigación del Gobierno Vasco de 2014 fue muy crítica con la elección de dicha herramienta: consideraba que la poligrafía respiratoria domiciliaria (HSAT) era una prueba suficiente por criterios de coste-efectividad para la puesta en marcha del protocolo. Hoy en día sigue sin existir una validación suficiente de la HSAT para el diagnóstico y la evaluación de la respuesta al tratamiento en AOS pediátrica, y así lo hicimos notar en una réplica dirigida al Departamento de Salud. No obstante, y teniendo en cuenta la intransigencia mostrada en este punto y la penalización que había conllevado a efectos de evaluación del proyecto, en el Protocolo que presentamos a la siguiente Convocatoria de Ayudas a la Investigación en Salud del Gobierno Vasco de 2015 (que fue aceptada) incluimos la HSAT como herramienta de diagnóstico, reconociendo en el apartado de limitaciones la utilización de una prueba de diagnóstico no validada en la AOS pediátrica en lugar del PSG *gold-standard* diagnóstico.

Un porcentaje elevado de los pacientes cribados durante los primeros meses habían sido diagnosticados de AOS residual tras adenoamigdalectomía mediante PSG por lo que, para confirmar que cumplían con los criterios de inclusión ($\text{IAH} > 5,6$ en un HSAT), hubo que repetir la prueba del sueño con un estudio simplificado con HSAT. Encontramos una elevada tasa de curación “espontánea” de la AOS en el nuevo estudio

con HSAT menos de 6 meses tras la PSG positiva, que interpretamos como una falta de sensibilidad de la prueba simplificada. Por este motivo, nos dirigimos al Departamento de Salud para comunicar nuestro deseo de recuperar la prueba diagnóstica *gold-standard* y al Comité de Ética (CEIC-M) para notificar el cambio en el protocolo. El umbral de diagnóstico de la AOS, anteriormente establecido en un IAH de 5,6 en un HSAT de acuerdo con la validación publicada por uno de los grupos colaboradores de este ensayo²⁶¹, se actualizó a un IAH de 3 siguiendo los criterios más aceptados en aquella época para el diagnóstico de AOS pediátrica mediante PSG.

De esta manera el Protocolo cambió en los siguientes puntos:

- En los criterios de inclusión: Diagnóstico de apnea obstructiva del sueño (AOS) residual tras adenoamigdalectomía, descrita como un índice de apnea hipopnea (IAH) mayor de 3 eventos.h⁻¹ medido objetivamente mediante polisomnografía atendida en el laboratorio de sueño (PSG).
- En los parámetros respiratorios: Polisomnografía atendida en el Laboratorio de sueño (PSG) incluyendo electroencefalografía, electrooculografía, electromiografía, electrocardiograma, pulso, flujo respiratorio oronasal, saturación de oxígeno transcutánea, movimientos respiratorios, posición corporal, vídeo y sonido; con equipamiento Embla (Natus Medical Inc) o G3 (Philips).
- En el criterio de curación: un índice de apnea hipopnea (IAH) por debajo de 3 eventos.h⁻¹ medido objetivamente mediante polisomnografía atendida en el laboratorio de sueño (PSG).

Durante el estudio se reconoció una tasa de incremento de la hipertrofia adenoidea en pacientes con persistencia de AOS residual (IAH>3) mayor de la esperada. Dicha hipertrofia adenoidea era candidata a reintervención quirúrgica con re-adenoidectomía, tras la que podía mejorar y/o normalizarse el IAH resultante. Por ese motivo propusimos ampliar el Protocolo de estudio para incluir un nuevo punto de control (T₃) con estudio de sueño, cuestionarios y exploración dentofacial y nasofibrosópica tras la re-intervención. De acuerdo con el Comité de Ética (CEIC-M), solo los pacientes sometidos a re-intervención serían sometidos al nuevo control. A estos efectos se creó

un nuevo punto de control híbrido para la variable principal (IAH en T_{2/3}) en el que se combinaron los resultados de los pacientes reoperados (IAH en T₃) con los que no necesitaron reintervención (IAH en T₂). Se hizo lo mismo con las variables secundarias (MSAT en T_{2/3}, OSA-18 en T_{2/3}, ADHD-IV en T_{2/3}, etc...).

4.15 CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL

Se calculó un tamaño muestral de 27 pacientes por grupo asumiendo una mejora del 50% de los pacientes en el grupo Intervención (ERM + tratamiento habitual) y de un 15% en el grupo Control (tratamiento habitual solo). La potencia esperada era del 80% y el riesgo asumido, de un 5%. El cambio en la prueba diagnóstica de HSAT (más sencilla y por lo tanto más económica) a PSG (más compleja, hospitalaria, y por lo tanto más cara) obligó a reducir el tamaño muestral para cumplir con el presupuesto asignado en la Convocatoria de Ayudas a la Investigación en Salud del Departamento de Salud del Gobierno Vasco de 2015 para la realización de este proyecto.

4.16 PÉRDIDAS

Se recogieron las pérdidas de seguimiento tras asignación de tratamiento, los cambios en el tratamiento efectivamente realizado y sus motivos. Los motivos para las pérdidas de información parciales también fueron recogidos.

4.17 ALEATORIZACIÓN Y OCULTACIÓN

La secuencia de aleatorización se generó siguiendo un esquema 1:1 en bloques de 4. Se prepararon sobres numerados secuencialmente, opacos y sellados que contenían el grupo de asignación de tratamiento. Los pacientes y sus cuidadores no se pudieron mantener ciegos a la asignación de tratamiento por los efectos estéticos asociados al tratamiento con ERM (dispositivo intraoral adherido a la arcada maxilar durante 6 meses, generación de un diastema interincisal en las primeras semanas de activación). En cambio, todos los investigadores excepto el cirujano maxilofacial -encargado de ejercer de nexo entre el hospital y la clínica de ortodoncia- y el ortodoncista pudieron mantenerse ciegos al grupo de asignación de tratamiento, ya que las exploraciones o

pruebas a realizar sobre los pacientes estaban planificadas antes de colocar el dispositivo o después de retirarlo, con el diastema interincisal ya espontáneamente cerrado. Los evaluadores del resultado se mantuvieron ciegos a la asignación de tratamiento. Podríamos considerar por lo tanto un diseño casi doble ciego (a excepción del cirujano maxilofacial y ortodoncista, todos los demás proveedores de atención médica se mantuvieron ciegos a la asignación de tratamiento).

La aplicación de tratamiento placebo en el grupo control está limitada por los mismos motivos estéticos que impiden su ocultación, además de por los problemas éticos derivados de aplicar un tratamiento relativamente invasivo sin beneficiarse de su potencial utilización.

4.18 IMPLEMENTACIÓN DE LA SECUENCIA DE ALEATORIZACIÓN

La secuencia de aleatorización fue generada mediante ordenador por la Unidad de Investigación del Hospital Universitario Araba. El cirujano maxilofacial, tras confirmar que el paciente cumplía criterios de inclusión/exclusión y sus progenitores/tutores aceptaban y firmaban el correspondiente consentimiento informado, extraía el sobre correspondiente al orden de entrada del paciente en el ensayo clínico para determinar el grupo de asignación.

4.19 LIMITACIONES DEL ESTUDIO

El protocolo inicial contemplaba las siguientes limitaciones: aceptación por parte de la familia del protocolo de aleatorización, imposibilidad técnica de enmascarar la intervención, imposibilidad ética de aplicar tratamiento placebo en los controles, utilización por criterios de coste-efectividad de una prueba de diagnóstico simplificada (HSAT) no validada con respecto al *gold-standard* (PSG), ausencia de publicación de criterios reproducibles para la indicación de expansión rápida maxilar en AOS pediátrica.

Tras la primera modificación del protocolo (cambio de HSAT por PSG) se eliminó la limitación correspondiente a la utilización de una prueba de diagnóstico no validada,

pero se incluyó la de una disminución en el tamaño muestral provocada por el encarecimiento de dicha prueba y la obligación de mantener el presupuesto inicialmente asignado. Tras la segunda modificación del protocolo (ampliación del estudio post-readenoidectomía) se añadió la limitación correspondiente a una duración del seguimiento desigual entre los pacientes reintervenidos (T₃) y los pacientes que mejoraron o no manifestaron un aumento de la hipertrofia adenoidea con indicación quirúrgica (T₂).

4.20 MONITORIZACIÓN

Un monitor independiente revisó la seguridad y calidad del estudio, así como la recogida de datos, contrastándolos con los datos originales de las historias clínicas y demás documentos originales mediante observación, estudio de informes, comparación con las fuentes de documentación y con el investigador del estudio.

4.21 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis descriptivo de todas las variables. Las variables categóricas se expresaron en términos de frecuencia y porcentaje relativo. Las variables continuas se expresaron en términos de media y desviación estándar o mediana e intervalo de confianza. Para analizar las posibles diferencias entre los distintos grupos de tratamiento se llevó a cabo una comparación de medias mediante la t-Student. En caso de no cumplir criterios de normalidad según los resultados de la prueba de Shapiro-Wilk, se utilizó el test no paramétrico U de Mann-Whitney. Para el análisis de muestras relacionadas se empleó la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon.

El análisis de los datos se llevó a cabo por intención de tratar (ITT: *Intention to Treat Analysis*) de acuerdo con las recomendaciones del *Consolidated Standards of Reporting Trials* (CONSORT)²⁶². De forma adicional, se realizó un análisis por protocolo (PP: *Per Protocol*) disponible en los **Apéndices III-V**. El análisis estadístico se realizó mediante los softwares estadísticos R versión 4.0.2 (Vienna, Austria. R Core Team <https://www.R-project.org/>) y SPSS versión 23.0 (Armonk, NY: IBM Corp.) En todas las pruebas se consideró como nivel de significación estadística cuando $p < 0,05$.

5 RESULTADOS

5.1 CRIBADO Y OBTENCIÓN DE PACIENTES

Entre los años 2016-2018 se llevaron a cabo 555 adenoamigdalectomías (AAT) en el *Hospital Universitario Araba* (Vitoria-Gasteiz), de las que 286 tenían un estudio de sueño previo a la intervención quirúrgica (PSG o HSAT en T₀) y por lo tanto un diagnóstico de confirmación de AOS pediátrica. De estos casos, 133 completaron un estudio de sueño posterior a la intervención quirúrgica (PSG o HSAT en T₁), de los cuales 48 presentaron una persistencia de AOS definida por un IAH>1. En este grupo, valoramos a 47, descartando a 31 por no cumplir alguno de los criterios de inclusión/exclusión: resolución de la AOS al repetir el estudio de sueño con PSG n=9; presentar hipertrofia adenoidea grado>2 n=7; no existir indicación de expansión rápida maxilar n=3; presentar una AOS leve n=4; rechazar participar n=4; presentar síndromes craneofaciales n=2 (**Tabla 3**).

Tabla 3. Flujo de valoración de pacientes

	<i>n</i>
Adenoamigdalectomías 2016-2018	555
Con estudio de sueño previo (T ₀)	286
Con estudio de sueño postoperatorio (T ₁)	133
Con diagnóstico de AOS residual (IAH >1)	48
Valorados	47
Excluidos	31
No cumplen criterios de inclusión	16
Hipertrofia adenoidea +II/IV	7
AOS leve (IAH<3)	4
No indicación ortodóncica de ERM	3
Síndromes	2

Tabla 3. Flujo de valoración de pacientes

	<i>n</i>
Resolución espontánea	9
Rechazan participar	4
Rechazan tratamiento	2
Buscan tratamiento por su cuenta	2
Otros motivos	2
Incluidos	16

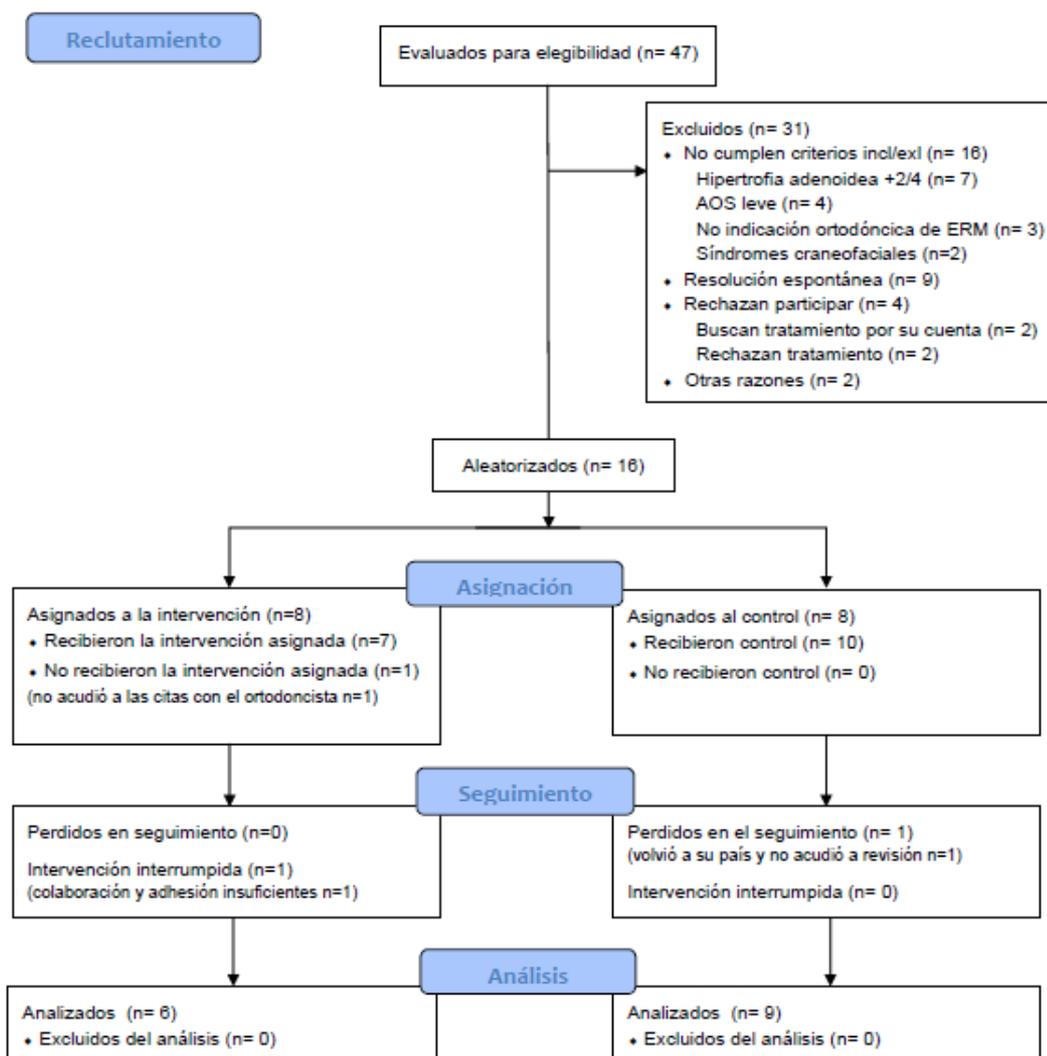
T₀: Evaluación retrospectiva (previa a adenoamigdalectomía); T₁: Evaluación inicial (tras adenoamigdalectomía); AOS: Apnea obstructiva del sueño; IAHS: Índice de apnea hipopnea; ERM: Expansión rápida maxilar.

5.2 RECLUTAMIENTO Y PÉRDIDAS

Se reclutaron un total de 16 pacientes, todos ellos en el *Hospital Universitario Araba*, centro promotor del estudio. El *Hospital Universitario de Burgos* no llegó a abrirse al reclutamiento por motivos ajenos a los promotores del estudio. El *Hospital Universitario Marqués de Valdecilla* comenzó el reclutamiento, pero lo abandonó por falta de colaboración de las especialidades involucradas. El *Hospital Universitario Cruces* no detectó ningún paciente con AOS pediátrica residual durante el periodo de estudio, y tampoco facilitó su flujo de pacientes.

Ocho pacientes fueron aleatorizados al grupo tratamiento (expansión rápida maxilar más práctica clínica habitual) y ocho pacientes al grupo control (práctica clínica habitual). De los ocho pacientes asignados a recibir ERM, dos no completaron el tratamiento: uno por no acudir de forma reiterada a las citas en la clínica de Ortodoncia y otro por adhesión insuficiente del dispositivo de expansión maxilar motivada por la falta de colaboración durante su colocación y a pesar de varios intentos de recolocación. Hubo una pérdida en el seguimiento de un paciente aleatorizado al grupo control que no acudió a la cita final porque regresó a su país de origen; no se realizó el control con PSG ni el resto de las pruebas finales (**Figura 2**).

Figura 2. Diagrama de reclutamiento CONSORT (continúa)



AOS: Apnea obstructiva del sueño

Los datos correspondientes a la exploración dental y los cuestionarios de calidad de vida de otro paciente en el grupo intervención no pudieron obtenerse por falta de colaboración de la familia, descontenta con el resultado del tratamiento asignado. Dicho paciente también rechazó la realización de una PSG en T₃, pero consintió la realización de un HSAT.

5.3 OTROS TRATAMIENTOS

De manera paralela a su entrada en el ensayo clínico, cinco pacientes iniciaron tratamiento con cPAP por presentar una AOS pediátrica severa, dos de los cuales pertenecían al grupo intervención y tres al grupo control. Un paciente en cada grupo presentó mala adherencia (menos de 2 horas/noche) al tratamiento, y los tres restantes presentaron buena adherencia (más de 7 horas/noche).

Un paciente perteneciente al grupo control fue reintervenido quirúrgicamente con re-adenoidectomía antes de la evaluación final (T₂) por presentar clínica de repetición de otitis media y persistencia de síntomas severos de obstrucción respiratoria nasal asociados a un grado de hipertrofia adenoidea en la nasofibroendoscopia mayor de II. Otros cinco pacientes fueron reintervenidos tras la visita de control del estudio de sueño final (T₂) al demostrarse una persistencia de un IAH mayor de 3 eventos.h⁻¹ asociado con un grado de hipertrofia adenoidea en la nasofibroendoscopia mayor de II; cuatro de estos pacientes pertenecían al grupo ERM y uno al grupo control. Ninguno de los pacientes presentaba hipertrofia adenoidea con indicación quirúrgica al reclutamiento, pues esta condición era de hecho un criterio de exclusión.

5.4 VARIABLES DEMOGRÁFICAS

La mediana de edad al reclutamiento fue de 6,82 años [IC 6,09;8,89], con un mínimo de 4,25 y un máximo de 9,99 años. La distribución por género fue de 11 varones (68,8%) y 5 mujeres (31,3%). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la distribución de edad o género entre grupos ($p > 0,05$) (**Tabla 4**).

Tabla 4. Variables demográficas en T₁ entre los grupos (ITT)

	ERM <i>n</i> =8	CTR <i>n</i> =8	<i>p</i> ^a	<i>n</i>
	mediana [IC95]	mediana [IC95]		
Edad en T ₁	6.70 [6.07;8.60]	6.82 [6.59;8.11]	0,674	16
Género			0,282	16
Varón	7 (87,5%)	4 (50,0%)		
Mujer	1 (12,5%)	4 (50,0%)		

T₁: Evaluación inicial; ITT: *Intention To Treat*, análisis por intención de tratar; ERM: Expansión rápida maxilar; CTR: Grupo control; IC95: Intervalo de confianza del 95%.

^a Comparación de medianas mediante prueba U de Mann-Witney

5.5 VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS

La mediana del índice de masa corporal (IMC) fue de 18,1 kg/m² [IC 15,1;20,9] con un mínimo de 13,55 y un máximo de 22,1. La mediana de perímetro cervical fue de 29 cm [IC 27;29].

En el control a los 12 meses (T₂), los 15 pacientes de los que dispusimos de información presentaban una mediana de IMC de 17,9 kg/m² [IC 15,8;21,4] con un mínimo de 14,36 y un máximo de 29,49. La mediana de perímetro cervical fue de 31 cm [IC 28;32,5].

Entre los cinco pacientes que precisaron reintervención con adenoidectomía y para los que por lo tanto existían datos en T₃, la mediana de IMC fue de 19,8 kg/m² con un mínimo de 16,2 y un máximo de 22,7. La mediana de perímetro cervical fue de 32 cm (**Tabla 5**).

Tabla 5. Variables antropométricas en T₁, T₂ y T₃ en la totalidad de la muestra

	mediana [IC95]	Rango	n
<i>Variables antropométricas en T₁</i>			
IMC en T ₁ (kg/m ²)	18,1 [15,1;20,9]	13,55 – 22,1	16
P. cervical en T ₁ (cm)	29,0 [27,0;30,0]	25 – 31	15
<i>Variables antropométricas en T₂</i>			
IMC en T ₂ (kg/m ²)	17,9 [15,8;21,4]	14,36 – 29,49	15
P. cervical en T ₂ (cm)	31,0 [28,0;32,5]	26 – 34,5	15
<i>Variables antropométricas en T₃</i>			
IMC en T ₃ (kg/m ²)	19,8 [.,.]	16,20 – 22,7	5
P. cervical en T ₃ (cm)	32,0 [.,.]	28,5 – 32	5

T₁: evaluación inicial; T₂: evaluación final; T₃: evaluación extraordinaria; IC95: Intervalo de confianza del 95%; IMC: Índice de masa corporal; P. cervical: Perímetro cervical.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la distribución del IMC o el perímetro cervical entre los grupos en T₁ ni T₂ (p>0,05) (**Tabla 6**).

Tabla 6. Comparación de variables antropométricas en T₁ y T₂ entre los grupos (ITT)

	ERM n=8 mediana [IC95]	CTR n=8 mediana [IC95]	p ^a	n
<i>Variables antropométricas en T₁</i>				
IMC en T ₁ (kg/m ²)	17,2 [15,0;18,6]	19,7 [17,3;21,3]	0,115	16
P. cervical T ₁ (cm)	29,0 [27,0;29,0]	28,8 [26,9;30,1]	0,521	15
<i>Variables antropométricas en T₂</i>				
IMC en T ₂ (kg/m ²)	17,7 [15,4;19,6]	20,0 [16,6;22,6]	0,165	15

Tabla 6. Comparación de variables antropométricas en T₁ y T₂ entre los grupos (ITT)

	ERM <i>n</i> =8	CTR <i>n</i> =8	<i>p</i> ^a	<i>n</i>
	mediana [IC95]	mediana [IC95]		
P. cervical T ₂ (cm)	30,8 [27,8;31,6]	31,0 [29,5;33,2]	0,485	15

T₁: evaluación inicial; T₂: evaluación final; ITT: *Intention To Treat*, análisis por intención de tratar; ERM: Expansión rápida maxilar; CTR: Grupo control; IC95: Intervalo de confianza del 95%; IMC: Índice de masa corporal; P. cervical: Perímetro cervical.

^a Comparación de medianas mediante prueba U de Mann-Wittney

5.6 VARIABLES DE LA EXPLORACIÓN ORL

Al reclutamiento (T₁), todos los pacientes tenían un grado de hipertrofia amigdalar menor de II (criterio de exclusión hipertrofia amigdalar grado III o IV) con 9 pacientes (56,3%) grado 0 y 7 pacientes (43,8%) grado I. Esta estadificación se mantuvo prácticamente inalterada en el control a los 12 meses (T₂) con 9 pacientes (56,3%) con grado 0, 6 pacientes (37,5%) grado I y 1 paciente perdido en el seguimiento.

Todos los pacientes tenían un grado de hipertrofia adenoidea menor de III (criterio de exclusión hipertrofia adenoidea grado III o IV): 5 pacientes (31,3%) grado I y 11 pacientes (68,8%) grado II. En la exploración nasofibrosópica a los 12 meses (T₂), 5 pacientes (31,3%) desarrollaron un grado de hipertrofia adenoidea \geq III (criterio de reintervención quirúrgica), de los cuales cuatro pertenecían al grupo intervención y uno al grupo control (**Tabla 7**). En 2 pacientes se reconoció algún grado de desviación del tabique nasal en la exploración inicial (T₁). No hubo cambios en la evaluación de la desviación del tabique nasal en el control a los 12 meses (T₂).

Tabla 7. Hipertrofia amigdalar y adenoidea en T₁ y T₂ en la totalidad de la muestra

	T ₁	T ₂
	<i>n</i> (%)	<i>n</i> (%)
<i>Hipertrofia amigdalar</i>		
Grado 0	9 (56,3%)	9 (56,3%)
Grado I	7 (43,8%)	6 (37,5%)
<i>Hipertrofia adenoidea</i>		
Grado I	5 (31,3%)	5 (31,2%)
Grado II	11 (68,8%)	5 (31,3%)
Grado III	0 (0%)	5 (31,3%)

T₁: evaluación inicial; T₂: evaluación final

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la distribución del grado de hipertrofia adenoidea, amigdalar o en la desviación de tabique nasal entre los dos grupos en T₁ ni T₂ ($p > 0,05$) (**Tabla 8**).

Tabla 8. Comparación exploración ORL en T₁ y T₂ entre los grupos (ITT)

	ERM <i>n</i> =8 n (%)	CTR <i>n</i> =8 n (%)	<i>p</i> ^b	<i>n</i>
<i>Exploración ORL en T₁</i>				
Amígdalas en T ₁			0,999	16
0	4 (50,0%)	5 (62,5%)		
I	4 (50,0%)	3 (37,5%)		
Adenoides en T ₁			0,282	16
I	4 (50,0%)	1 (12,5%)		
II	4 (50,0%)	7 (87,5%)		
<i>Exploración ORL en T₂</i>				
Amígdalas en T ₂			0,608	15
0	4 (50,0%)	5 (71,4%)		
I	4 (50,0%)	2 (28,6%)		
Adenoides en T ₂			0,301	15
I	3 (37,5%)	2 (28,6%)		
II	1 (12,5%)	4 (57,1%)		
III	4 (50,0%)	1 (14,3%)		

T1: Evaluación inicial; T2: Evaluación final; ITT: *Intention To Treat*, análisis por intención de tratar; ERM: Expansión rápida maxilar; CTR: Grupo control.

5.7 VARIABLES RESPIRATORIAS

En la polisomnografía al reclutamiento (T₁), la mediana de IAH global en la muestra fue de 11,6 eventos.h⁻¹ [IC 5,9;20,7] con un mínimo de 5 y un máximo de 50,6. La mediana de IAH obstructivo (IAHO) fue de 9,40 eventos.h⁻¹ [IC 4,6;16,9] con un mínimo de 3,8 y un máximo de 31,6. La mediana de porcentaje de tiempo pasado con saturación de O₂ por debajo del 90% (T90) fue del 0% [IC 0;0] y la mediana de saturación mínima de oxígeno (SaO₂min) de 90% [IC 85;92] con un mínimo del 78% y un máximo de 94%. La mediana de índice de desaturaciones (IDO) fue de 6,5 [IC 2,8;12,4] con un mínimo de 1,1 y un máximo de 19,40. Todos los estudios fueron considerados de buena calidad menos uno, que fue regular, aunque apto para el diagnóstico.

Tabla 9. Variables respiratorias en T₀, T₁, T₂ y T₃ en la totalidad de la muestra

	mediana [IC95]	Rango	n
<i>Variables respiratorias en T₀</i>			
IAH en T ₀ (ev.h ⁻¹)	16,3 [10,0;34,0]	4,2 – 44,5	16
IAHO en T ₀ (ev.h ⁻¹)	12,9 [6,90;25,9]	3,5 – 41,9	15
T90 en T ₀ (%TST)	0,35 [0,00;2,50]	0 – 14,5	16
SaO2min en T ₀ (%SaO ₂)	81,0 [77,0;89,0]	30 – 90	16
IDO en T ₀ (desat.h ⁻¹)	8,00 [5,10;20,5]	1 – 46,1	15
<i>Variables respiratorias en T₁</i>			
IAH en T ₁ (ev.h ⁻¹)	11,6 [5,90;20,7]	5 – 50,6	16
IAHO en T ₁ (ev.h ⁻¹)	9,40 [4,60;16,9]	3,8 – 31,6	16
T90 en T ₁ (%TST)	0,00 [0,00;0,00]	0 – 2	16
SaO2min en T ₁ (%SaO ₂)	90,0 [85,0;92,0]	78 – 94	16
IDO en T ₁ (desat.h ⁻¹)	6,50 [2,80;12,4]	1,1 – 19,4	16
<i>Variables respiratorias en T₂</i>			
IAH en T ₂ (ev.h ⁻¹)	6,90 [2,20;12,1]	0,4 – 24,8	15
IAHO en T ₂ (ev.h ⁻¹)	4,90 [1,40;12,0]	0,3 – 23	15
T90 en T ₂ (%TST)	0,00 [0,00;0,00]	0 – 2,1	15
SaO2min en T ₂ (%SaO ₂)	91,0 [82,0;93,0]	72 – 94	15
IDO en T ₂ (desat.h ⁻¹)	1,10 [0,50;2,10]	0,1 – 7,6	15
Tiempo T ₁ -T ₂ (meses)	13,78 [12,14;14,33]	10,09 – 16,93	15
<i>Variables respiratorias en T₃</i>			
IAH en T ₃ (ev.h ⁻¹)	4,80 [;.]	2,6 – 30,9	5
IAHO en T ₃ (ev.h ⁻¹)	3,90 [;.]	1,4 – 27,4	5
T90 en T ₃ (%TST)	1,60 [;.]	0 – 2,7	5
SaO2min en T ₃ (%SaO ₂)	92,0 [;.]	80 – 93	5
IDO en T ₃ (desat.h ⁻¹)	1,60 [;.]	0,5 – 3,2	5
Tiempo T ₂ -T ₃ (meses)	9,96 [;.]	4,44 – 21,73	5

T₀: evaluación retrospectiva; T₁: evaluación inicial; T₂: evaluación final; T₃: evaluación extraordinaria; IC95: Intervalo de confianza del 95%; IAH: Índice de apnea hipopnea; ev.h⁻¹: eventos por hora; IAHO: Índice de apnea hipopnea obstructivo; T90: porcentaje de tiempo de sueño pasado con saturación de O₂ menor del 90%; %TST: porcentaje del tiempo total de sueño; SaO2min: Porcentaje de saturación de O₂ mínimo; %SaO₂: porcentaje de saturación de O₂; IDO: Índice de desaturación; desat.h⁻¹: desaturaciones por hora.

En el control a los 12 meses (T₂), no se disponía del resultado de la PSG final de un paciente asignado al grupo control, que se perdió en el seguimiento. La mediana de tiempo transcurrido hasta la realización de la prueba en T₂ fue de 13,78 meses [IC 12,14;14,33]. La mediana de IAH global fue de 6,9 eventos.h⁻¹ [IC 2,2;12,1] con un mínimo de 0,4 y un máximo de 24,8. La mediana de IAH obstructivo fue de 4,9 eventos.h⁻¹ [IC 1,4;12] con un mínimo de 0,3 y un máximo de 23. La mediana de porcentaje de tiempo pasado con saturación de O₂ por debajo del 90% (T90) fue del 0% [IC 0;0] y la mediana de saturación mínima de oxígeno (SaO2min) del 91% [IC 82;93] con un mínimo del 72% y un máximo de 94%. La mediana de índice de

desaturaciones (IDO) fue de 1,1 desaturaciones.h⁻¹ [IC 0,5;2,1] con un mínimo de 0,1 y un máximo de 7,6. Todos los estudios realizados fueron considerados de buena calidad.

El paciente descontento con el resultado del tratamiento asignado y que rechazó algunas pruebas finales no consintió la realización de la PSG en T₃, pero sí la realización de una prueba simplificada con HSAT. La mediana de tiempo transcurrido entre la prueba T₂ y la prueba T₃ fue de 9,96 meses. La mediana de IAH global en los 5 pacientes re-adenoidectomizados (4 mediante PSG y 1 mediante HSAT) en T₃ fue de 4,8 eventos.h⁻¹ con un mínimo de 2,6 y un máximo de 30,9. La mediana de IAH obstructivo fue de 3,9 eventos.h⁻¹ con un mínimo de 1,4 y un máximo de 27,4. La mediana de porcentaje de tiempo pasado con saturación de O₂ por debajo del 90% (T90) fue del 1,6% con un mínimos de 0% y un máximo de 2,7%, y la mediana de saturación mínima de oxígeno (SaO₂min) de 92% con un mínimo del 80% y un máximo de 93%. La mediana de índice de desaturaciones (IDO) medio fue de 1,6 desaturaciones.h⁻¹, con un mínimo de 0,50 y un máximo de 3,20. (**Tabla 9**). Todos los estudios fueron considerados de buena calidad.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la distribución del IAH, IAHO, T90, SaO₂min ni IDO entre los grupos en T₀, T₁ ni T₂ (p>0,05). (**Tabla 10**).

Tabla 10. Comparación de variables respiratorias en T₀, T₁ y T₂ entre los grupos (ITT)

	ERM <i>n</i> =8 mediana [IC95]	CTR <i>n</i> =8 mediana [IC95]	<i>p</i> ^a	<i>n</i>
<i>Variables respiratorias en T₀</i>				
IAH en T ₀ (ev.h ⁻¹)	13,8 [10,4;20,8]	29,6 [9,70;34,7]	0,462	16
IAHO en T ₀ (ev.h ⁻¹)	12,4 [10,6;17,6]	19,8 [6,88;30,9]	0,563	16
T90 en T ₀ (%TST)	0,30 [0,00;0,88]	0,35 [0,08;3,35]	0,631	16
SaO ₂ min en T ₀ (%SaO ₂)	80,5 [78,5;89,0]	82,0 [77,8;85,5]	0,958	16
IDO en T ₀ (desat.h ⁻¹)	7,40 [6,20;11,6]	14,3 [5,00;30,2]	0,355	16
<i>Variables respiratorias en T₁</i>				
IAH en T ₁ (ev.h ⁻¹)	10,9 [7,30;17,0]	11,6 [6,65;15,0]	0,999	16
IAHO en T ₁ (ev.h ⁻¹)	10,4 [6,07;15,8]	7,65 [4,75;13,9]	0,875	16
T90 en T ₁ (%TST)	0,00 [0,00;0,00]	0,00 [0,00;0,00]	0,927	16
SaO ₂ min en T ₁ (%SaO ₂)	89,5 [88,0;92,5]	90,0 [86,8;91,2]	0,751	16
IDO en T ₁ (desat.h ⁻¹)	5,35 [2,33;13,8]	6,95 [4,57;8,80]	0,834	16

Tabla 10. Comparación de variables respiratorias en T₀, T₁ y T₂ entre los grupos (ITT)

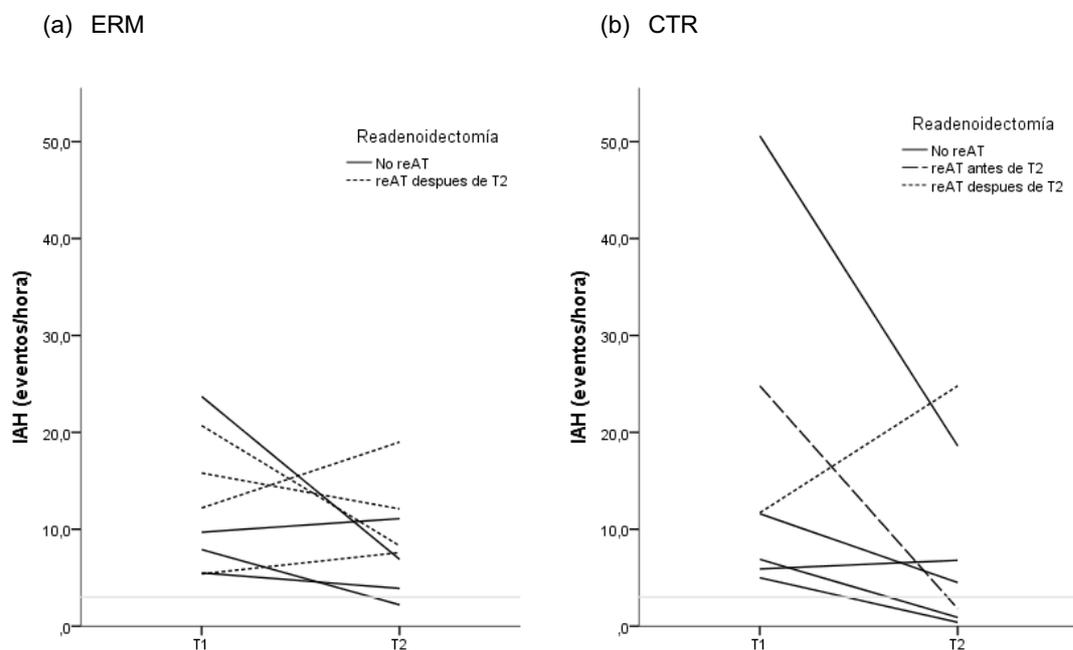
	ERM <i>n</i> =8 mediana [IC95]	CTR <i>n</i> =8 mediana [IC95]	<i>p</i> ^a	<i>n</i>
<i>Variables respiratorias en T₂</i>				
IAH en T ₂ (ev.h ⁻¹)	7,95 [6,15;11,3]	4,50 [1,35;12,7]	0,298	15
IAHO en T ₂ (ev.h ⁻¹)	5,40 [4,18;10,2]	4,40 [0,85;11,8]	0,452	15
T90 en T ₂ (%TST)	0,00 [0,00;0,58]	0,00 [0,00;0,00]	0,082	15
SaO ₂ min en T ₂ (%SaO ₂)	89,5 [80,8;91,5]	91,0 [89,5;92,5]	0,321	15
IDO en T ₂ (desat.h ⁻¹)	1,25 [0,98;2,98]	0,90 [0,40;1,30]	0,202	15

T₀: Evaluación retrospectiva; T₁: Evaluación inicial; T₂: Evaluación final; ITT: *Intention To Treat*, análisis por intención de tratar; ERM: Expansión rápida maxilar; CTR: Grupo control; IC95: Intervalo de confianza del 95%; IAH: Índice de apnea hipopnea; ev.h⁻¹: Eventos por hora; IAHO: Índice de apnea hipopnea obstructivo; T90: Porcentaje de tiempo de sueño pasado con saturación de O₂ menor del 90%; %TST: Porcentaje del tiempo total de sueño; SaO₂min: Porcentaje de saturación de O₂ mínimo; %SaO₂: Porcentaje de saturación de O₂; IDO: Índice de desaturación; desat.h⁻¹: Desaturaciones por hora.

^a Comparación de medianas mediante prueba U de Mann-Wittney

Los gráficos de líneas muestran la evolución del IAH en el grupo control (Figura 3a) y el grupo intervención (Figura 3b).

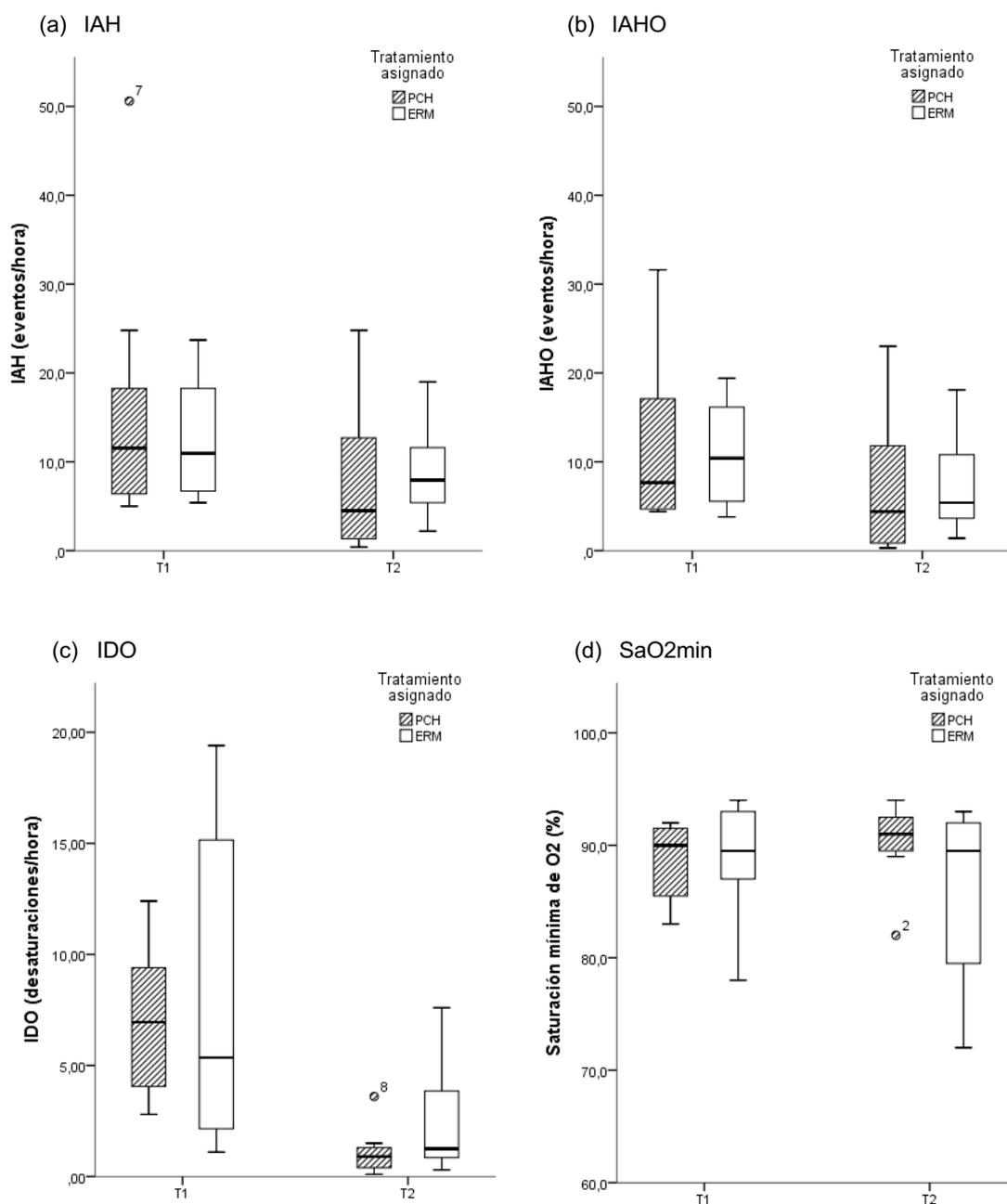
Figura 3. Gráfica de líneas múltiples con la evolución del IAH entre T₁ y T₂ en el grupo asignado a ERM (a) y el grupo control CTR (b). (ITT)



IAH: Índice de apnea hipopnea; T₁: Evaluación inicial; T₂: Evaluación final; ERM: Expansión rápida maxilar; CTR: Grupo control; ITT: *Intention To Treat*, análisis por intención de tratar; reAT: Readenoidectomía.

Los diagramas de cajas muestran la distribución del IAH (Figura 4a), IAHO (Figura 4b), IDO (Figura 4c) y SaO₂min (Figura 4d) en el grupo control y el grupo intervención en T₁ y T₂.

Figura 4. Diagrama de cajas con la evolución de (a) IAH, (b) IAHO, (c) IDO y (d) la saturación mínima de O₂, en T₁ y T₂ en el grupo asignado a ERM y el grupo control CTR (ITT)



IAH: Índice de apnea hipopnea; IAHO: Índice de apnea hipopnea obstructivo; IDO: Índice de desaturación; SaO₂min: Saturación mínima de oxígeno; T₁: Evaluación inicial; T₂: Evaluación final; ERM; Expansión rápida maxilar; CTR: Grupo control; ITT: *Intention To Treat*, análisis por intención de tratar.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el IAH entre T₁ y T₂ en la muestra completa ($p > 0,05$) (**Tabla 11**). La mediana de reducción del IAH (Δ IAH T₁-T₂) fue de -2,65 eventos.^{h-1} en el grupo ERM y de -6 eventos.^{h-1} en el grupo CTR, siendo la diferencia no estadísticamente significativa ($p > 0,05$) (**Tabla 10**).

Tabla 11. Diferencias en el IAH entre T₁ y T₂ en la muestra completa

	IAH en T ₁		IAH en T ₂		<i>p</i> ^a
	Estadístico	Error estándar	Estadístico	Error estándar	
Media	14,493	3,0922	8,593	1,8885	
95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	7,861	4,543		
	Límite superior	21,125	12,644		
Media recortada al 5%	13,015		8,148		
Mediana	11,600		6,900		
Varianza	143,428		53,496		
Desviación estándar	11,9761		7,3141		0,069
Mínimo	5,0		0,4		
Máximo	50,6		24,8		
Rango	45,6		24,4		
Rango intercuartil	14,8		9,9		
Asimetría	2,175	0,580	0,986	0,580	
Curtosis	5,592	1,121	0,206	1,21	

IAH: Índice de apnea hipopnea; T₁: Evaluación inicial; T₂: Evaluación final.

^a Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon.

Tabla 12. Comparación de las diferencias en el IAH entre T₁ y T₂ entre grupos (ITT)

	ERM <i>n</i> =8	CTR <i>n</i> =8	<i>p</i> ^a	<i>n</i>
	mediana [IC95]	mediana [IC95]		
Δ IAH T ₁ -T ₂ (ev.h ⁻¹)	-2,65 [-5,20;1,25]	-6,00 [-16,80;0,90]	0,289	15

IAH: Índice de apnea hipopnea; T₁: Evaluación inicial; T₂: Evaluación final; ERM: Expansión rápida maxilar; CTR: Grupo control; IC95: Intervalo de confianza del 95%; Δ IAH T₁-T₂: Cambio en el IAH entre T₁ y T₂; ev.h⁻¹: Eventos por hora.

^a Comparación de medianas mediante prueba U de Mann-Wittney

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el IAHO entre T₁ y T₂ en la muestra completa ($p > 0,05$) (**Tabla 13**). La mediana de reducción del IAHO (Δ IAHO T₁-T₂) fue de -2,3 eventos.^{h-1} en el grupo ERM y de -4,4 eventos.^{h-1} en el grupo CTR, siendo la diferencia no estadísticamente significativa ($p > 0,05$) (**Tabla 12**).

Tabla 13. Diferencias en el IAHO entre T₁ y T₂ en la muestra completa

		IAHO en T ₁		IAHO en T ₂		p ^a
		Estadístico	Error estándar	Estadístico	Error estándar	
Media		11,760	2,1140	7,480	1,8420	
95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	7,226		3,529		
	Límite superior	16,294		11,431		
Media recortada al 5%		11,100		7,017		
Mediana		9,400		4,900		
Varianza		67,033		50,896		
Desviación estándar		8,1873		7,1341		0,088
Mínimo		3,8		0,3		
Máximo		31,6		23,0		
Rango		27,8		22,7		
Rango intercuartil		12,3		10,6		
Asimetría		1,187	0,580	1,073	0,580	
Curtosis		0,968	1,121	0,085	1,121	

IAHO: Índice de apnea hipopnea obstructivo; T₁: Evaluación inicial; T₂: Evaluación final.

^a Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon.

Tabla 14. Comparación de las diferencias en el IAHO entre T₁ y T₂ entre grupos (ITT)

	ERM n=8	CTR n=8	p ^a	n
	mediana [IC95]	mediana [IC95]		
ΔIAHO T ₁ -T ₂ (ev.h ⁻¹)	-2,30 [-4,75;0,00]	-4,40 [-12,20;0,20]	0,480	15

IAHO: Índice de apnea hipopnea obstructivo; T₁: Evaluación inicial; T₂: Evaluación final; ITT: *Intention To Treat*, análisis por intención de tratar; ERM: Expansión rápida maxilar; CTR: Grupo control; IC95: Intervalo de confianza del 95%; ΔIAHO T₁-T₂: Cambio en el IAHO entre T₁ y T₂; ev.h⁻¹: Eventos por hora.

^a Comparación de medianas mediante prueba U de Mann-Wittney

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el T₉₀ entre T₁ y T₂ en la muestra completa (p>0,05) (**Tabla 15**). La mediana de reducción del T₉₀ (ΔT₉₀ T₁-T₂) fue del 0% en el grupo ERM y del 0% en el grupo CTR, siendo la diferencia no estadísticamente significativa (p>0,05) (**Tabla 16**)

Tabla 15. Diferencias en el T₉₀ entre T₁ y T₂ en la muestra completa

		T ₉₀ en T ₁		T ₉₀ en T ₂		p ^a
		Estadístico	Error estándar	Estadístico	Error estándar	
Media		0,193	0,1422	0,280	0,1857	
95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	-0,112		-0,118		
	Límite superior	0,498		0,678		0,593
Media recortada al 5%		0,104		0,194		
Mediana		0,000		0,000		
Varianza		0,304		0,517		

Tabla 15. Diferencias en el T90 entre T₁ y T₂ en la muestra completa

	T90 en T ₁		T90 en T ₂		p ^a
	Estadístico	Error estándar	Estadístico	Error estándar	
Desviación estándar	0,5509		0,7193		
Mínimo	0,0		0,0		
Máximo	2,0		2,1		
Rango	2,0		2,1		
Rango intercuartil	0,0		0,0		
Asimetría	3,034	0,580	2,402	0,580	
Curtosis	9,258	1,121	4,357	1,121	

T90: Porcentaje de tiempo de sueño pasado con saturación de O₂ menor del 90%; T₁: Evaluación inicial; T₂: Evaluación final.

^a Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon.

Tabla 16. Comparación de las diferencias en el T90 entre T₁ y T₂ entre grupos (ITT)

	ERM n=8	CTR n=8	p ^a	n
	mediana [IC95]	mediana [IC95]		
ΔT90 T ₁ -T ₂ (%TST)	0,00 [0,00;0,00]	0,00 [0,00;0,00]	0,448	15

T90: Porcentaje de tiempo de sueño pasado con saturación de O₂ menor del 90%; T₁: Evaluación inicial; T₂: Evaluación final; ITT: *Intention To Treat*, análisis por intención de tratar; ERM: Expansión rápida maxilar; CTR: Grupo control; IC95: Intervalo de confianza del 95%; ΔT90 T₁-T₂: Cambio en el T90 entre T₁ y T₂; %TST: Porcentaje del tiempo total de sueño.

^a Comparación de medianas mediante prueba U de Mann-Wittney

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la SaO₂min entre T₁ y T₂ en la muestra completa (p>0,05) (Tabla 17). La mediana de reducción del SaO₂min (ΔSaO₂min T₁-T₂) fue de -1% en el grupo ERM y de 1% en el grupo CTR, siendo la diferencia no estadísticamente significativa (p>0,05) (Tabla 18).

Tabla 17. Diferencias en la saturación mínima de oxígeno entre T₁ y T₂ en la muestra completa

	SaO ₂ min en T ₁		SaO ₂ min en T ₂		p ^a
	Estadístico	Error estándar	Estadístico	Error estándar	
Media	88,667	1,1778	87,867	1,7012	
95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	86,140	84,218		
	Límite superior	91,193	91,515		
Media recortada al 5%	88,963		88,407		
Mediana	90,000		91,000		
Varianza	20,810		43,410		
Desviación estándar	4,5617		6,5886		0,546
Mínimo	78,0		72,0		
Máximo	94,0		94,0		
Rango	16,0		22,0		
Rango intercuartil	7,0		11,0		
Asimetría	-1,038	0,580	-1,404	0,580	

Tabla 17. Diferencias en la saturación mínima de oxígeno entre T₁ y T₂ en la muestra completa

	SaO ₂ min en T ₁		SaO ₂ min en T ₂		p ^a
	Estadístico	Error estándar	Estadístico	Error estándar	
Curtosis	0,599	1,121	1,117	1,121	

SaO₂min: Porcentaje de saturación de O₂ mínimo; T₁: Evaluación inicial; T₂: Evaluación final.

^a Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon.

Tabla 18. Comparación de diferencias en la SaO₂min entre T₁ y T₂ entre grupos (ITT)

	ERM n=8	CTR n=8	p ^a	n
	mediana [IC95]	mediana [IC95]		
ΔSaO ₂ min T ₁ -T ₂ (%SaO ₂)	-1,00 [-4,75;-1,00]	1,00 [-1,00;4,00]	0,068	15

SaO₂min: Porcentaje de saturación de O₂ mínimo; T₁: Evaluación inicial; T₂: Evaluación final; ITT: *Intention To Treat*, análisis por intención de tratar; ERM: Expansión rápida maxilar; CTR: Grupo control; IC95: Intervalo de confianza del 95%; %SaO₂: Porcentaje de saturación de O₂.

^a Comparación de medianas mediante prueba U de Mann-Wittney

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa en el IDO entre T₁ y T₂ en la muestra completa (p=0,002) (**Tabla 19**). La mediana de reducción del IDO (ΔIDO T₁-T₂) fue de -1,7 en el grupo ERM y de -4,6 en el grupo CTR, siendo la diferencia no estadísticamente significativa (p>0,05) (**Tabla 20**).

Tabla 19. Diferencias en el IDO entre T₁ y T₂ en la muestra completa

	IDO en T ₁		IDO en T ₂		p ^a
	Estadístico	Error estándar	Estadístico	Error estándar	
Media	7,2933	1,45702	1,853	0,5537	
95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	4,1683	0,666		
	Límite superior	10,4183	3,041		
Media recortada al 5%	6,9648		1,631		
Mediana	6,0000		1,100		
Varianza	31,844		4,598		
Desviación estándar	5,64301		2,1444		0,002
Mínimo	1,10		0,1		
Máximo	19,40		7,6		
Rango	18,30		7,5		
Rango intercuartil	7,80		1,6		
Asimetría	1,087	0,580	1,907	0,580	
Curtosis	0,389	1,121	3,120	1,121	

IDO: Índice de desaturación; T₁: Evaluación inicial; T₂: Evaluación final.

^a Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon.

Tabla 20. Comparación de diferencias en el IDO entre T₁ y T₂ entre grupos (ITT)

	ERM <i>n</i> =8 mediana [IC95]	CTR <i>n</i> =8 mediana [IC95]	<i>p</i> ^a	<i>n</i>
ΔIDO T ₁ -T ₂ (desat.h ⁻¹)	-1,70 [-4,23;-0,23]	-4,60 [-7,30;-4,30]	0,126	15

IDO: Índice de desaturación; T₁: Evaluación inicial; T₂: Evaluación final; ITT: *Intention To Treat*, análisis por intención de tratar; ERM: Expansión rápida maxilar; CTR: Grupo control; IC95: Intervalo de confianza del 95%; desat.h⁻¹: Desaturaciones por hora.

^a Comparación de medianas mediante prueba U de Mann-Wittney

Un paciente consiguió la curación completa (IAH<3) en el grupo ERM frente a 3 pacientes en el grupo CTR, siendo la diferencia no estadísticamente significativa (*p*>0,05). La mediana del porcentaje de reducción del IAH (%ΔIAH T₁-T₂) fue de 26,3% en el grupo ERM y de 63,2% en el grupo CTR, siendo la diferencia no estadísticamente significativa (*p*>0,05) (**Tabla 21**).

Tabla 21. Comparación de diferencias en las variables respiratorias entre T₁-T₂ entre los grupos (ITT)

	ERM <i>n</i> =8 mediana [IC95]	CTR <i>n</i> =8 mediana [IC95]	<i>p</i> ^a	<i>n</i>
IAH <3 en T ₂			0,282	15
IAH <3 (curación)	1 (12,5%)	3 (42,9%)		15
IAH ≥3 (residual)	7 (87,5%)	4 (57,1%)		15
%Δ IAH T ₁ -T ₂ (%)	26,3 [-21,01;62,6]	63,2 [23,0;89,5]	0,247	15

T₁: Evaluación inicial; T₂: Evaluación final; ITT: *Intention To Treat*, análisis por intención de tratar; ERM: Expansión rápida maxilar; CTR: Grupo control; IC95: Intervalo de confianza al 95%; IAH: Índice de apnea hipopnea; %Δ IAH T₁-T₂: Porcentaje de cambio en el IAH entre T₁ y T₂

^a Comparación de medianas mediante prueba U de Mann-Wittney

5.8 CALIDAD DE VIDA, HIPERACTIVIDAD Y ABSENTISMO

En la evaluación inicial (T₁), el cuestionario de calidad de vida relacionada con el sueño (OSA-18) mostró una mediana de 66 puntos [IC 45;77], con un mínimo de 24 y un máximo de 106. En el cuestionario de síntomas de hiperactividad ADHD-IV la mediana inicial fue de 16,5 [IC 10;36] con un mínimo de 4 y un máximo de 44. El cuestionario de absentismo escolar y laboral tuvo una mediana de 10 [IC 6;12].

En la evaluación final a los 12 meses (T₂), la mediana en el cuestionario OSA-18 fue de 38 [IC 31;61] con un mínimo de 24 y un máximo de 64. En el cuestionario de síntomas de hiperactividad ADHD-IV la mediana fue de 12 [IC 7;21] con un mínimo de 2 y un máximo de 30. El cuestionario de absentismo escolar y laboral tuvo una mediana de 5,5 [IC 4;11].

La familia de uno de los cinco pacientes sometidos a readenoidectomía (T₃) rechazó realizar algunas de las pruebas finales, incluidos los cuestionarios. Para los otros 4 pacientes, la mediana en T₃ del resultado en el cuestionario OSA-18 fue de 27 con un mínimo de 21 y un máximo de 38. En el cuestionario de síntomas de hiperactividad ADHD-IV la mediana fue de 9,5 con un mínimo de 4 y un máximo de 24. El cuestionario de absentismo escolar y laboral tuvo una mediana de 5 (**Tabla 22**).

Tabla 22. Cuestionarios en T₁, T₂ y T₃ en la totalidad de la muestra

	mediana [IC95]	Rango	n
<i>Cuestionarios en T₁</i>			
OSA-18 en T ₁ (escala 18-126)	66,0 [45,0;77,0]	24 – 106	16
ADHD-IV en T ₁ (escala 0-56)	16,5 [10,0;36,0]	4 – 44	16
Absentismo en T ₁ (escala 0-15)	10,0 [6,00;12,0]	2 – 15	16
<i>Cuestionarios en T₂</i>			
OSA-18 en T ₂ (escala 18-126)	38,0 [31,0;61,0]	24 – 64	14
ADHD-IV en T ₂ (escala 0-56)	12,0 [7,00;21,0]	2 – 30	14
Absentismo en T ₂ (escala 0-15)	5,50 [4,00;11,0]	0 – 14	14
<i>Cuestionarios en T₃</i>			
OSA-18 en T ₃ (escala 18-126)	27,0 [;,]	21 – 38	4
ADHD-IV en T ₃ (escala 0-56)	9,50 [;,]	4 – 24	4
Absentismo en T ₃ (escala 0-15)	5,00 [;,]	1 – 7	4

T₁: Evaluación inicial; T₂: Evaluación final; T₃: Evaluación extraordinaria; IC95: Intervalo de confianza del 95%; OSA-18: Cuestionario de calidad de vida relacionada con la AOS pediátrica; ADHD-IV: Cuestionario de síntomas de hiperactividad y déficit de atención.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la distribución de los resultados de cuestionarios de calidad de vida (OSA-18), de hiperactividad (ADHD-IV) ni de absentismo escolar/laboral (ABS), entre los dos grupos en T₁ ni en T₂ ($p > 0,05$) (**Tabla 23**).

Tabla 23. Comparación de cuestionarios en T₁ y T₂ entre los grupos (ITT)

	ERM <i>n</i> =8 mediana [IC95]	CTR <i>n</i> =8 mediana [IC95]	<i>p</i> ^a	<i>n</i>
<i>Cuestionarios en T₁</i>				
OSA-18 en T ₁	61,0 [50,5;69,8]	73,0 [40,5;77,2]	0,674	16
ADHD-IV en T ₁	15,5 [12,8;21,5]	19,5 [8,75;36,2]	0,713	16
ABS en T ₁	7,00 [5,75;10,2]	11,0 [9,75;12,0]	0,125	16
<i>Cuestionarios en T₂</i>				
OSA-18 en T ₂	45,0 [33,5;61,5]	35,0 [31,5;49,0]	0,371	15
ADHD-IV en T ₂	10,0 [7,50;23,5]	13,0 [9,00;16,5]	0,797	15
ABS en T ₂	7,00 [5,00;11,0]	5,00 [4,50;6,50]	0,271	15

Tabla 23. Comparación de cuestionarios en T₁ y T₂ entre los grupos (ITT)

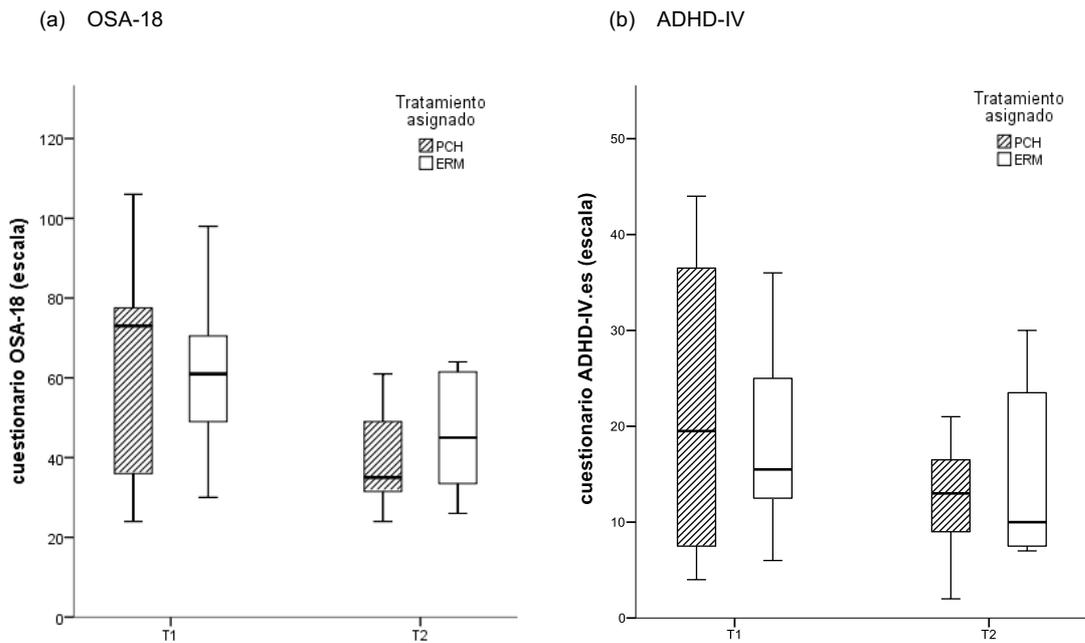
	ERM <i>n</i> =8	CTR <i>n</i> =8	<i>p</i> ^a	<i>n</i>
	mediana [IC95]	mediana [IC95]		

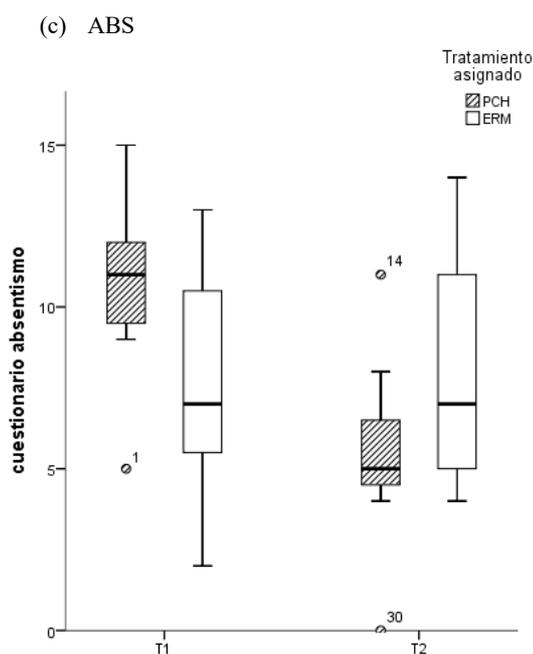
T₁: Evaluación inicial; T₂: Evaluación final; ITT: *Intention To Treat*, análisis por intención de tratar; ERM: Expansión rápida maxilar; CTR: Grupo control; DS: Desviación estándar; OSA-18: Cuestionario de calidad de vida relacionada con la AOS pediátrica; ADHD-IV: Cuestionario de síntomas de hiperactividad y déficit de atención; ABS: Cuestionario propio de absentismo laboral y escolar.

^a Comparación de medianas mediante prueba U de Mann-Witney

Los diagramas de cajas muestran la distribución de los resultados del cuestionario OSA-18 (**Figura 5a**), ADHD-IV.es (**Figura 5b**) y absentismo (**Figura 5c**) en el grupo control y el grupo intervención tanto en T₁ como en T₂.

Figura 5. Diagrama de cajas con la evolución del cuestionario OSA-18 (a), ADHD-IV.es (b) y de absentismo (c) entre T₁ y T₂ en el grupo asignado a ERM y el grupo control CTR (ITT).





OSA-18: Cuestionario de calidad de vida OSA-18; ADHD-IV: Cuestionario de síntomas de hiperactividad y déficit de atención; ABS: Cuestionario de absentismo escolar y laboral; T₁: Evaluación inicial; T₂: Evaluación final; ERM: Expansión rápida maxilar; CTR: Grupo control; ITT: *Intention To Treat*, análisis por intención de tratar.

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa en el cuestionario OSA-18 entre T₁ y T₂ en la muestra completa ($p=0,004$) (**Tabla 24**). La mediana de la reducción del OSA-18 (Δ OSA18 T₁-T₂) fue de -9 en el grupo ERM y de -18 en el grupo CTR, siendo la diferencia no estadísticamente significativa ($p>0,05$) (**Tabla 22**).

Tabla 24. Diferencias en el cuestionario OSA-18 entre T₁ y T₂ en la muestra completa

	OSA-18 en T ₁		OSA-18 en T ₂		p^a
	Estadístico	Error estándar	Estadístico	Error estándar	
Media	67,00	5,573	43,29	3,966	
95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	54,96	34,72		
	Límite superior	79,04	51,85		
Media recortada al 5%	67,06		43,21		
Mediana	69,50		38,00		
Varianza	434,769		220,220		
Desviación estándar	20,851		14,840		0,004
Mínimo	27		24		
Máximo	106		64		
Rango	79		40		
Rango intercuartil	27		29		
Asimetría	0,044	0,597	0,316	0,597	
Curtosis	0,246	1,154	-1,682	1,154	

Tabla 24. Diferencias en el cuestionario OSA-18 entre T₁ y T₂ en la muestra completa

	OSA-18 en T ₁		OSA-18 en T ₂		p ^a
	Estadístico	Error estándar	Estadístico	Error estándar	

OSA-18: Cuestionario de calidad de vida relacionado con el sueño; T₁: Evaluación inicial; T₂: Evaluación final.

^a Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon.

Tabla 25. Comparación de diferencias en el cuestionario OSA-18 entre T₁ y T₂ entre grupos (ITT)

	ERM <i>n</i> =8		CTR <i>n</i> =8		p ^a	<i>n</i>
	mediana [IC95]		mediana [IC95]			
ΔOSA-18T ₁ -T ₂ (escala)	-9,00 [-62,00;5,00]		-18,00 [-66,00;8,00]		0,406	15

OSA-18: Cuestionario de calidad de vida relacionado con el sueño; T₁: Evaluación inicial; T₂: Evaluación final; ITT: *Intention To Treat*, análisis por intención de tratar; ERM: Expansión rápida maxilar; CTR: Grupo control; IC95: Intervalo de confianza del 95%; ΔOSA-18T₁-T₂: Cambio en el cuestionario OSA-18 entre T₁ y T₂

^a Comparación de medianas mediante prueba U de Mann-Witney

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa en el cuestionario ADHD-IV entre T₁ y T₂ en la muestra completa (p=0,035) (**Tabla 26**). La mediana de la reducción del ADHD-IV (ΔADHD T₁-T₂) fue de -5 en el grupo ERM y de -16 en el grupo CTR, siendo la diferencia no estadísticamente significativa (p>0,05) (**Tabla 27**).

Tabla 26. Diferencias en el cuestionario ADHD-IV entre T₁ y T₂ en la muestra completa

	ADHD-IV en T ₁		ADHD-IV en T ₂		p ^a
	Estadístico	Error estándar	Estadístico	Error estándar	
Media	21,79	3,437	14,00	2,224	
95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	14,36	9,20		
	Límite superior	29,21	18,80		
Media recortada al 5%	21,54		13,78		
Mediana	17,50		12,00		
Varianza	165,412		69,231		
Desviación estándar	12,861		8,321		0,035
Mínimo	4		2		
Máximo	44		30		
Rango	40		28		
Rango intercuartil	25		13		
Asimetría	0,358	0,597	0,623	0,597	
Curtosis	-1,228	1,154	-0,556	1,154	

ADHD-IV: Cuestionario de síntomas de hiperactividad y déficit de atención; T₁: Evaluación inicial; T₂: Evaluación final.

^a Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon.

Tabla 27. Comparación de diferencias en el cuestionario ADHD-IV entre T₁ y T₂ entre grupos (ITT)

	ERM <i>n</i> =8 mediana [IC95]	CTR <i>n</i> =8 mediana [IC95]	<i>p</i> ^a	<i>n</i>
ΔADHD T ₁ -T ₂ (escala)	-5,00 [-8,00;4,00]	-16,00 [-31,00;11,0]	0,179	15

ADHD-IV: Cuestionario de síntomas de hiperactividad y déficit de atención; T₁: Evaluación inicial; T₂: Evaluación final; ITT: *Intention To Treat*, análisis por intención de tratar; ERM: Expansión rápida maxilar; CTR: Grupo control; IC95: Intervalo de confianza del 95%; ΔADHD T₁-T₂: Cambio en el cuestionario ADHD-IV entre T₁ y T₂.

^a Comparación de medianas mediante prueba U de Mann-Wittney

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa en el cuestionario ABS entre T₁ y T₂ en la muestra completa (*p*=0,027) (**Tabla 28**). La mediana de la reducción del ABS (ΔABS T₁-T₂) fue de -1 en el grupo ERM y de -5 en el grupo CTR, siendo la diferencia estadísticamente significativa (*p*=0,023) (**Tabla 29**).

Tabla 28. Diferencias en el cuestionario ABS entre T₁ y T₂ en la muestra completa

	ABS en T ₁		ABS en T ₂		<i>p</i> ^a
	Estadístico	Error estándar	Estadístico	Error estándar	
Media	9,43	0,830	6,79	1,012	
95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	7,64	4,60		
	Límite superior	11,22	8,97		
Media recortada al 5%	9,37		6,76		
Mediana	10,00		5,50		
Varianza	9,648		14,335		
Desviación estándar	3,106		3,786		0,027
Mínimo	5		0		
Máximo	15		14		
Rango	10		14		
Rango intercuartil	6		7		
Asimetría	-0,001	0,597	0,342	0,597	
Curtosis	-0,857	1,154	-0,274	1,154	

ABS: Cuestionario propio de absentismo laboral y escolar; T₁: Evaluación inicial; T₂: Evaluación final.

^a Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon.

Tabla 29. Comparación de diferencias en el cuestionario ADHD-IV entre T₁ y T₂ entre grupos (ITT)

	ERM <i>n</i> =8 mediana [IC95]	CTR <i>n</i> =8 mediana [IC95]	<i>p</i> ^a	<i>n</i>
ΔABS T ₁ -T ₂ (escala)	-1,00 [-4,00;8,00]	-4,00 [-12,00;0,00]	0,023	15

ABS: Cuestionario propio de absentismo laboral y escolar; T₁: Evaluación inicial; T₂: Evaluación final; ITT: *Intention To Treat*, análisis por intención de tratar; ERM: Expansión rápida maxilar; CTR: Grupo control; IC95: Intervalo de confianza del 95%; ΔABS T₁-T₂: Cambio en el cuestionario ABS entre T₁ y T₂.

^a Comparación de medianas mediante prueba U de Mann-Wittney

5.9 VARIABLES DENTOFACIALES

Al inicio del estudio, 4 pacientes presentaron mordida cruzada lateral, 3 de ellos asignados al grupo tratamiento y uno al grupo control. De los 3 pacientes tratados, 2 corrigieron la mordida cruzada lateral en T₂ y no disponemos de datos de exploración del tercero, descontento con el resultado del tratamiento. El paciente no tratado mantuvo la mordida cruzada lateral en T₂ y otro paciente del grupo control desarrolló mordida cruzada lateral de nueva aparición.

La mediana de distancia intercanina maxilar al inicio del reclutamiento (T₁) fue de 30,4 mm [IC 28,6;31,2] con un mínimo de 25,25 y un máximo de 33,35. La mediana de distancia intercanina mandibular fue de 25,1 mm [IC 23,1;26,4] con un mínimo de 20,58 y un máximo de 27,46. En el control a los 12 meses (T₂), la mediana de distancia intercanina maxilar fue de 32 mm [IC 29,3;33,6] con un mínimo de 27,09 y un máximo de 36,86. La mediana de distancia intercanina mandibular fue de 26,1 [IC 23,9;26,7] con un mínimo de 22,18 y un máximo de 29,73 (**Tabla 30**).

Tabla 30. Mediciones dentofaciales en T₁ y T₂ en la totalidad de la muestra

	mediana [IC95]	Rango	n
<i>Mediciones de arcada dental en T₁</i>			
Distancia intercanina maxilar en T ₁ (mm)	30,4 [28,6;31,2]	25,25 – 33,35	16
Distancia intercanina mandibular en T ₁ (mm)	25,1 [23,1;26,4]	20,58 – 27,46	16
<i>Mediciones de arcada dental en T₂</i>			
Distancia intercanina maxilar en T ₂ (mm)	32,0 [29,3;33,6]	27,09 – 36,86	15
Distancia intercanina mandibular en T ₂ (mm)	26,1 [23,9;26,7]	22,18 – 29,73	15

T₁: Evaluación inicial; T₂: Evaluación final; IC95: Intervalo de confianza del 95%.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la distribución de la distancia intercanina maxilar o mandibular, el SNA, el SNB o el ANB entre los dos grupos en T₁ ni T₂ (p>0,05). La diferencia en la distancia intercanina maxilar entre los dos grupos en T₂ se aproximó a la significación estadística (p=0,064) (**Tabla 31**).

Tabla 31. Comparación de las mediciones dentofaciales en T₁ y T₂ entre los grupos (ITT)

	ERM n=8 mediana [IC95]	CTR n=8 mediana [IC95]	p ^a	n
<i>Exploración dentofacial en T₁</i>				
DIC maxilar en T ₁ (mm)	30,3 [29,3;30,9]	30,5 [29,2;31,4]	0,674	16
DIC mandibular en T ₁ (mm)	24,1 [23,1;25,8]	25,5 [24,6;26,6]	0,248	16
SNA en T ₁ (°)	79,0 [76,8;82,2]	80,5 [78,8;82,2]	0,487	16
SNB en T ₁ (°)	73,0 [72,0;74,8]	73,5 [70,8;76,5]	0,712	16

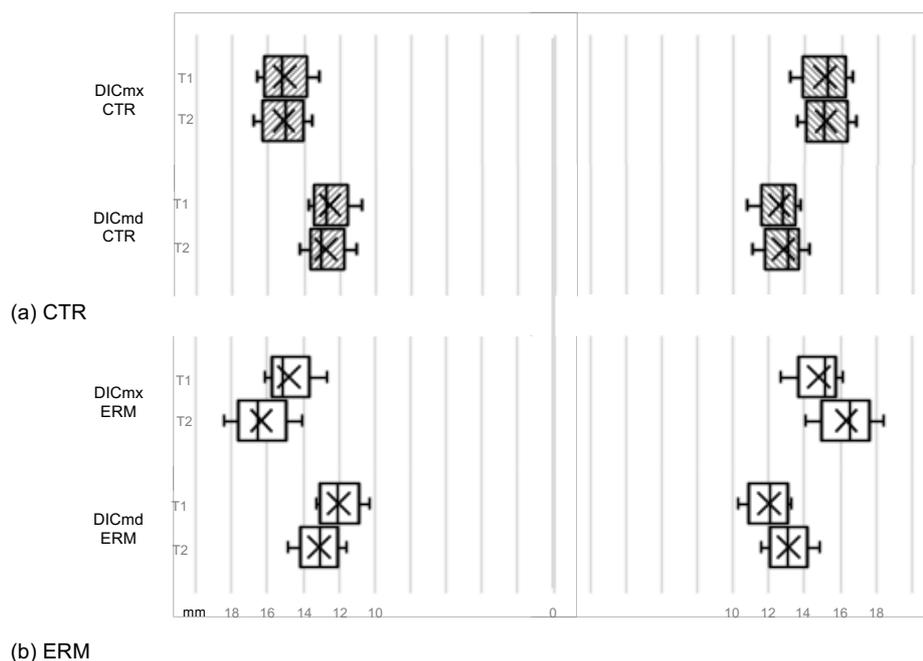
Tabla 31. Comparación de las mediciones dentofaciales en T₁ y T₂ entre los grupos (ITT)

	ERM <i>n</i> =8	CTR <i>n</i> =8	<i>p</i> ^a	<i>n</i>
	mediana [IC95]	mediana [IC95]		
ANB en T ₁ (°)	4,50 [4,00;6,00]	5,50 [4,75;6,50]	0,354	16
<i>Exploración dentofacial en T₂</i>				
DIC maxilar en T ₂ (mm)	33,0 [31,9;33,8]	30,2 [29,0;31,6]	0,064	15
DIC mandibular en T ₂ (mm)	26,1 [25,2;27,0]	26,1 [24,9;26,3]	0,728	15
SNA en T ₂ (°)	78,0 [76,0;81,0]	78,0 [76,0;81,5]	0,897	15
SNB en T ₂ (°)	73,0 [72,0;76,0]	73,0 [70,5;76,5]	0,797	15
ANB en T ₂ (°)	4,00 [3,50;5,00]	7,00 [4,00;7,50]	0,476	15

T₁: Evaluación inicial; T₂: evaluación final; ITT: *Intention To Treat*, análisis por intención de tratar; IC95: Intervalo de confianza del 95%; ERM: Expansión rápida maxilar; CTR: Grupo control; DIC: distancia intercanina.

^a Comparación de medianas mediante prueba U de Mann-Wittney

Los cambios en la anchura maxilar y mandibular antes y después del tratamiento pueden observarse en la **figura 6**.

Figura 6. Diagrama de cajas con la evolución de las distancias intercaninas maxilares y mandibulares en T₁ y T₂ en los grupos (a) CTR y (b) ERM (ITT)

T₁: Evaluación inicial; T₂: Evaluación final; CTR: Grupo control; ERM: Expansión rápida maxilar; ITT: *Intention To Treat*, análisis por intención de tratar; DICmx: Distancia intercanina maxilar; DICmd: Distancia intercanina mandibular; mm: Milímetros. X: media; |: mediana

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la distancia intercanina maxilar entre T₁ y T₂ en la muestra completa (*p*=0,003) (**Tabla 32**). La

mediana de aumento de la distancia intercanina maxilar (Δ DICmx T₁-T₂) fue de 3,02 mm en el grupo ERM y de 0,13 mm en el grupo CTR, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$) (**Tabla 33**).

Tabla 32. Diferencias en la distancia intercanina maxilar entre T₁ y T₂ en la muestra completa

	DIC maxilar en T ₁		DIC maxilar en T ₂		<i>p</i> ^a
	Estadístico	Error estándar	Estadístico	Error estándar	
Media	29,9539	0,55946	31,6240	0,67511	
95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	28,7540	30,1760		
	Límite superior	31,1538	33,0720		
Media recortada al 5%	30,0269		31,5850		
Mediana	30,3836		31,9903		
Varianza	4,695		6,837		
Desviación estándar	2,16678		2,61470		0,003
Mínimo	25,25		27,09		
Máximo	33,35		36,86		
Rango	8,10		9,78		
Rango intercuartil	2,68		4,30		
Asimetría	-0,801	0,580	-0,026	,580	
Curtosis	0,580	1,121	-0,170	1,121	

DIC: Distancia intercanina; T₁: Evaluación inicial; T₂: Evaluación final.

^a Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon.

Tabla 33. Comparación de diferencias en la DIC maxilar entre T₁ y T₂ entre grupos (ITT)

	ERM <i>n</i> =8	CTR <i>n</i> =8	<i>p</i> ^a	<i>n</i>
	mediana [IC95]	mediana [IC95]		
Δ DIC maxilar T ₁ -T ₂ (mm)	3,02 [2,18;3,86]	0,13 [-0,43;0,69]	<0,001	15

DIC: Distancia intercanina; T₁: Evaluación inicial; T₂: Evaluación final; ITT: *Intention To Treat*, análisis por intención de tratar; ERM: Expansión rápida maxilar; CTR: Grupo control; IC95: Intervalo de confianza del 95%; Δ DIC maxilar T₁-T₂: Cambio en la distancia intercanina maxilar entre T₁ y T₂.

^a Comparación de medianas mediante prueba U de Mann-Wittney

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la distancia intercanina mandibular entre T₁ y T₂ en la muestra completa ($p=0,015$) (**Tabla 34**). La mediana de aumento de la distancia intercanina mandibular (Δ DICmd T₁-T₂) fue de 1,92 mm en el grupo ERM y de 0,27 mm en el grupo CTR, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,042$) (**Tabla 35**).

Tabla 34. Diferencias en la distancia intercanina mandibular entre T₁ y T₂ en la muestra completa

		DIC mandibular en T ₁		DIC mandibular en T ₂		p ^a
		Estadístico	Error estándar	Estadístico	Error estándar	
Media		24,7030	0,52010	25,8556	0,52800	
95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	23,5875		24,7232		
	Límite superior	25,8185		26,9881		
Media recortada al 5%		24,7794		25,8448		
Mediana		24,6506		26,1196		
Varianza		4,058		4,182		
Desviación estándar		2,01434		2,04493		0,015
Mínimo		20,58		22,18		
Máximo		27,46		29,73		
Rango		6,88		7,55		
Rango intercuartil		3,30		2,72		
Asimetría		-0,605	0,580	-0,086	0,580	
Curtosis		-0,326	1,121	-0,091	1,121	

DIC: Distancia intercanina; T₁: Evaluación inicial; T₂: Evaluación final.

^a Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon.

Tabla 35. Comparación de diferencias en la DIC mandibular entre T₁ y T₂ entre grupos (ITT)

	ERM n=8	CTR n=8	p ^a	n
	mediana [IC95]	mediana [IC95]		
ΔDIC mandibular T ₁ -T ₂ (mm)	1,92 [0,95;2,89]	0,27 [-1,17;1,71]	0,042	15

DIC: Distancia intercanina; T₁: Evaluación inicial; T₂: Evaluación final; ITT: *Intention To Treat*, análisis por intención de tratar; ERM: Expansión rápida maxilar; CTR: Grupo control; IC95: Intervalo de confianza del 95%; ΔDIC mandibular T₁-T₂: Cambio en la distancia intercanina mandibular entre T₁ y T₂.

^a Comparación de medianas mediante prueba U de Mann-Wittney.

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa en el ángulo SNA entre T₁ y T₂ en la muestra completa (p=0,010) (**Tabla 36**). La mediana de reducción del ángulo SNA (ΔSNA T₁-T₂) fue de -0,57° en el grupo ERM y de -1,57° en el grupo CTR, siendo la diferencia no estadísticamente significativa (p=0,147) (**Tabla 37**).

Tabla 36. Diferencias en el ángulo SNA entre T₁ y T₂ en la muestra completa

		SNA en T ₁		SNA en T ₂		p ^a
		Estadístico	Error estándar	Estadístico	Error estándar	
Media		79,64	0,809	78,57	0,796	
95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	77,89		76,85		
	Límite superior	81,39		80,29		
Media recortada al 5%		79,77		78,52		
Mediana		79,00		78,00		0,010
Varianza		9,170		8,879		
Desviación estándar		3,028		2,980		
Mínimo		74		75		

Tabla 36. Diferencias en el ángulo SNA entre T₁ y T₂ en la muestra completa

	SNA en T ₁		SNA en T ₂		p ^a
	Estadístico	Error estándar	Estadístico	Error estándar	
Máximo	83		83		
Rango	9		8		
Rango intercuartil	6		6		
Asimetría	-0,299	0,597	0,120	0,597	
Curtosis	-1,127	1,154	-1,750	1,154	

SNA: Ángulo *Sella-Nasion-punto A*; T₁: Evaluación inicial; T₂: Evaluación final.

^a Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon.

Tabla 37. Comparación de diferencias en el ángulo SNA entre T₁ y T₂ entre grupos (ITT)

	ERM n=8		CTR n=8		p ^a	n
	mediana [IC95]		mediana [IC95]			
ΔSNA T ₁ -T ₂ (°)	-0,57 [-1,75;0,61]		-1,57 [-2,62;-0,52]		0,147	15

SNA: Ángulo *Sella-Nasion-punto A*; T₁: Evaluación inicial; T₂: Evaluación final; ITT: *Intention To Treat*, análisis por intención de tratar; ERM: Expansión rápida maxilar; CTR: Grupo control; IC95: Intervalo de confianza del 95%; ΔSNAT₁-T₂: Cambio en el ángulo *Sella-Nasion-punto A* entre T₁ y T₂.

^a Comparación de medianas mediante prueba U de Mann-Witney

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el ángulo SNB entre T₁ y T₂ en la muestra completa (p>0,05) (**Tabla 38**). La mediana de reducción del ángulo SNB (ΔSNB T₁-T₂) fue de 0,14° en el grupo ERM y de -0,14° en el grupo CTR, siendo la diferencia no estadísticamente significativa (p>0,05) (**Tabla 39**).

Tabla 38. Diferencias en el ángulo SNB entre T₁ y T₂ en la muestra completa

	SNB en T ₁		SNB en T ₂		p ^a
	Estadístico	Error estándar	Estadístico	Error estándar	
Media	73,71	0,841	73,71	1,066	
95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	71,90		76,85	
	Límite superior	75,53		71,41	
Media recortada al 5%	73,63		76,02		
Mediana	72,50		73,00		
Varianza	9,912		15,912		
Desviación estándar	3,148		3,989		0,999
Mínimo	70		66		
Máximo	79		80		
Rango	9		14		
Rango intercuartil	6		7		
Asimetría	0,531	0,597	-0,077	0,597	
Curtosis	-1,238	1,154	-0,374	1,154	

SNB: Ángulo *Sella-Nasion-punto B*; T₁: Evaluación inicial; T₂: Evaluación final.

^a Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon.

Tabla 39. Comparación de diferencias en el ángulo SNB entre T₁ y T₂ entre grupos (ITT)

	ERM <i>n</i> =8	CTR <i>n</i> =8	<i>p</i> ^a	<i>n</i>
	mediana [IC95]	mediana [IC95]		
ΔSNB T ₁ -T ₂ (°)	0,14 [-0,50;0,78]	-0,14 [-3,28;2,99]	0,834	15

SNB: Ángulo *Sella-Nasion-punto B*; T₁: Evaluación inicial; T₂: Evaluación final; ITT: *Intention To Treat*, análisis por intención de tratar; ERM: Expansión rápida maxilar; CTR: Grupo control; IC95: Intervalo de confianza del 95%; ΔSNB T₁-T₂: Cambio en el ángulo *Sella-Nasion-punto B* entre T₁ y T₂.

^a Comparación de medianas mediante prueba U de Mann-Wittney

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el ángulo ANB entre T₁ y T₂ en la muestra completa (*p*>0,05) (Tabla 40). La mediana de reducción del ángulo ANB (ΔANB T₁-T₂) fue de 0,14° en el grupo ERM y de -0,14° en el grupo CTR, siendo la diferencia no estadísticamente significativa (*p*>0,05) (Tabla 41).

Tabla 40. Diferencias en el ángulo ANB entre T₁ y T₂ en la muestra completa

	SNB en T ₁		SNB en T ₂		<i>p</i> ^a
	Estadístico	Error estándar	Estadístico	Error estándar	
Media	5,64	0,561	5,07	0,808	
95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	4,43	3,33		
	Límite superior	6,85	6,82		
Media recortada al 5%	5,44		5,19		
Mediana	5,00		4,50		
Varianza	4,401		9,148		
Desviación estándar	2,098		3,025		0,417
Mínimo	4		-2		
Máximo	11		10		
Rango	7		12		
Rango intercuartil	3		4		
Asimetría	1,487	0,597	-0,508	0,597	
Curtosis	2,031	1,154	1,236	1,154	

ANB: Ángulo *Punto A-Nasion-punto B*; T₁: Evaluación inicial; T₂: Evaluación final.

^a Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon.

Tabla 41. Comparación de diferencias en el ángulo ANB entre T₁ y T₂ entre grupos (ITT)

	ERM <i>n</i> =8	CTR <i>n</i> =8	<i>p</i> ^a	<i>n</i>
	mediana [IC95]	mediana [IC95]		
ΔANB T ₁ -T ₂ (°)	0,14 [-0,50;0,78]	-0,14 [-3,28;2,99]	0,834	15

ANB: Ángulo *punto A-Nasion-punto B*; T₁: Evaluación inicial; T₂: Evaluación final; ITT: *Intention To Treat*, análisis por intención de tratar; ERM: Expansión rápida maxilar; CTR: Grupo control; IC95: Intervalo de confianza del 95%; ΔANB T₁-T₂: Cambio en el ángulo *Punto A-Nasion-punto B* entre T₁ y T₂.

^a Comparación de medianas mediante prueba U de Mann-Wittney.

5.10 CRITERIOS DE NORMALIDAD

Ninguna de las variables cumplió criterios de normalidad en la prueba de Shapiro-Wilk. Por lo tanto, empleamos un planteamiento no paramétrico para el análisis estadístico de las mismas: prueba U de Mann-Wittney para la comparación muestras independientes y prueba de los rangos con signo de Wilcoxon para la comparación de muestras relacionadas.

6 DISCUSIÓN

Nuestro ensayo clínico analiza los resultados del tratamiento con expansión rápida maxilar (ERM) en una cohorte de niños y niñas diagnosticados de apnea obstructiva del sueño (AOS) moderada o severa que no han respondido al tratamiento primario con adenoamigdalectomía (AAT). Las alternativas terapéuticas en estos pacientes son escasas, poco efectivas o insuficientemente probadas^{1,6}. Además, la historia natural en estos casos es especialmente incierta, pues tanto el seguimiento postoperatorio como su manejo muestra una elevada heterogeneidad entre los diferentes centros hospitalarios e incluso entre los diferentes profesionales²⁶³.

Nuestro estudio tiene el objetivo relevante de confirmar o desmentir la efectividad de la ERM en una cohorte de estos pacientes para los que no existen alternativas de tratamiento probadas.

Los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) proporcionan la evidencia científica más fiable sobre la efectividad de una intervención porque minimizan el riesgo de que factores de confusión influyan en los resultados²⁶⁴.

Nuestro ECA ha presentado una distribución homogénea de las variables de ajuste (demográficas, antropométricas y de exploración otorrinolaringológica), así como del resto de variables de estudio (respiratorias, dentofaciales, cuestionarios, etc...) en los pacientes asignados a cada grupo de estudio. Los pacientes asignados a ser tratados con ERM y los pacientes asignados al tratamiento habitual, tenían unas características similares, por lo que *a priori* no había motivos para suponer que se iban a comportar de manera diferente al margen de su respuesta a la intervención. Hay evidencia de que los estudios observacionales, como los que han sustentado fundamentalmente la

indicación del tratamiento con ERM en la AOS pediátrica hasta la fecha, al compararlos con los ECAs, a menudo sobreestiman los beneficios y subestiman los efectos secundarios del tratamiento²⁶⁵⁻²⁶⁸.

El análisis de nuestros resultados según el algoritmo de tratamiento -es decir, exclusivamente de la serie de casos que finalizaron la ERM (análisis *por protocolo*), incluyendo la re-adenoidectomía cuando fue necesaria- muestra una mejoría estadísticamente significativa del IAH del 51,72%. Estos resultados son similares a los de las cohortes históricas publicadas hasta la fecha: 96,7%¹⁹, 74,1%²¹, 69%²⁴, 92,4%²⁵⁵, 55,4%²², 54,5%²⁵, 75,4%²⁶⁹, 54,6%²⁷⁰, 66,1%²⁷¹, 75,5%²⁷², 28-33%²⁷³. Aunque nuestro resultado queda en el rango bajo de los porcentajes de mejoría evidenciados hasta la fecha, hay que tener en cuenta que nuestra cohorte de estudio es particularmente compleja con pacientes que presentan una AOS moderada o severa que no han respondido al tratamiento primario considerado el *gold-standard*, la AAT.

Sin embargo, el verdadero valor de nuestro estudio radica en la posibilidad de comparar estos resultados con los de un grupo de pacientes con las mismas características clínicas pero sometidos al tratamiento habitual.

6.1 EN RELACIÓN CON LA ESCASEZ DE ESTUDIOS CONTROLADOS PREVIOS

Previamente se ha reconocido que la ausencia de controles es una limitación importante pero “inevitable” de diferentes protocolos de estudio, ya que señala que “es éticamente difícil mantener a niños con AOS sin tratamiento durante 12 meses”^{21,269,274}. No obstante, estas limitaciones éticas han sido ampliamente superadas en el ensayo clínico CHAT, que mantuvo sin tratar durante 7 meses a más de 200 niños con AOS leve o moderada e indicación de AAT, argumentando que dicho periodo de espera “no era mucho mayor que el encontrado en algunas prácticas clínicas” y “que parecía pequeño en comparación con el tiempo medio transcurrido desde la aparición de síntomas relevantes y la realización de la AAT”²⁷⁵. También se ha afirmado que “la decisión de no incluir un grupo control se debía a la corta duración del tratamiento” ya que “en un grupo no tratado los cambios en los parámetros estudiados no habrían sido significativos”²⁰. La capacidad para el cambio en los parámetros respiratorios del sueño

en evaluaciones seriadas a corto plazo ha quedado probada en pacientes tratados^{21,22,276} y en no tratados^{8,127}.

En pocos estudios^{22,24,255,270,271,273} se ha intentado establecer un grupo control para comparar los resultados del tratamiento con ERM en la AOS pediátrica. Un estudio²⁴ utilizó un grupo control de pacientes sanos sin AOS; y paradójicamente sus resultados en algunas de las variables polisomnográficas en los pacientes tratados con ERM fueron incluso mejores que las de los controles sanos, planteando dudas sobre la idoneidad de las variables utilizadas para la evaluación del resultado del tratamiento. Otros estudios^{23,25} optaron por interpretar sus series en base a una distribución entre respondedores y no respondedores, realizada *a posteriori*, o seleccionaron distintas cohortes de tratamiento con ERM, AAT o tratamiento médico, en base al algoritmo empleado en su centro^{22,270,271}. En estos estudios^{270,271} se obtuvieron grupos de tratamiento difícilmente reproducibles y/o comparables, con una distribución heterogénea de los factores de confusión como la edad, el IMC, la severidad de la AOS o el tiempo de evolución de la enfermedad. La resistencia por los profesionales a realizar estudios controlados en Ortodoncia ha sido interpretada previamente por diferentes autores^{18,84,245} como una excusa para no alcanzar conclusiones insatisfactorias. El Dr. William Proffitt⁸⁴ advierte en su libro de Ortodoncia Contemporánea, uno de los textos de referencia indiscutibles en la especialidad, sobre los peligros de implementar un tratamiento novedoso “con la recomendación fuerte de algún experto y algunas series de casos en los que funcionó muy bien”. Para evitar caer en esta tentación recomienda recordar el aforismo: “los estudios con resultados entusiastas suelen carecer de controles, los estudios controlados suelen carecer de entusiasmo”.

El único estudio controlado con observación sobre el tratamiento de la AOS pediátrica con ERM existente hasta la fecha, fue publicado en 2018 por Hoxha *et al.*²⁷³, que realizaron un ECA con una gran valentía en el planteamiento del protocolo de estudio que después no se tradujo en una interpretación reflexiva de sus resultados. En este ensayo clínico se analiza el efecto de la ERM en comparación con solo la observación a los 5 meses, en 30 pacientes de 12 años de edad, con criterios ortodóncicos de ERM, sin hipertrofia adenoamigdalares con indicación quirúrgica y con

un diagnóstico de AOS leve mediante HSAT. El IAH disminuyó de 2,5 a 1,79 eventos.h⁻¹, con un descenso del 28% en el grupo sometido a ERM, y de 2,67 a 1,8 eventos.h⁻¹, con un descenso del 33% en el grupo sometido a observación. Aunque la relevancia clínica de estos resultados es discutible, el cambio en el IAH antes y después de la ERM fue estadísticamente significativo ($p < 0,05$), como también lo fue el cambio en el IAH antes y después de la observación ($p < 0,05$). Sin embargo, no aparecieron diferencias estadísticamente significativas en el IAH entre ambos grupos ($p > 0,05$). Es decir, el efecto del tratamiento de la AOS pediátrica con ERM no difiere del de la observación, en términos de mejoría del IAH, que es la herramienta más aceptada en la actualidad para evaluar la respuesta al tratamiento de la AOS¹⁴⁵. Tampoco se observaron diferencias en ninguno de los dos grupos, a nivel de la saturación arterial de oxígeno media (MSAT) o mínima (LSAT), ni del índice de desaturaciones (IDO). No obstante, los autores²⁷³ en lugar de subrayar la ausencia de ventajas del tratamiento de estos pacientes con la ERM en comparación con la abstención terapéutica, en términos de las variables más comúnmente aceptadas para evaluar la respuesta al tratamiento, se recrean en una descripción de las asociaciones con datos analíticos en sangre y orina (ORM2, FABP4, perlecan, gelsolin, KLK1, y ácido úrico) no validados, y que relacionan con un hipotético beneficio de la ERM para el tratamiento de la AOS pediátrica.

6.2 EN RELACIÓN CON LOS RESULTADOS CONTROLADOS CON OBSERVACIÓN

La mejoría observada a nivel de las variables respiratorias del sueño en nuestro grupo con intervención (ERM) fue en realidad parecida, incluso menor, a la observada en el grupo control sometido a tratamiento habitual. Al igual que en el estudio de Hoxha *et al.*²⁷³, no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables respiratorias a estudio entre los pacientes que recibieron ERM en comparación con los pacientes sometidos a tratamiento habitual. Es decir, el efecto de la ERM sobre la AOS pediátrica en nuestro estudio no fue distinto del observado en pacientes con tratamiento habitual, que consiste fundamentalmente en la observación. La mejor explicación para esta ausencia de diferencias probablemente reside en la cada vez mejor conocida capacidad de la AOS pediátrica para resolverse espontáneamente.

No obstante, ya existían algunos indicios previos a la presentación de nuestro protocolo^{8,27}. En los últimos años, varios estudios^{26,28,29} con cohortes poblacionales longitudinales han confirmado que al menos el 70% de los pacientes con AOS pediátrica se curan espontáneamente, sin necesidad de ninguna intervención o tratamiento. Estos datos son fundamentales para realizar una buena interpretación de los resultados de cualquier estudio sobre pacientes con AOS pediátrica. En primer lugar, porque elevan necesariamente el nivel de lo que podemos considerar un éxito de la intervención. Partiendo de que una gran mayoría de los pacientes con AOS pediátrica mejoran sus parámetros respiratorios del sueño de forma espontánea, la observación de una mejoría estadísticamente significativa antes y después de una intervención, no puede ser suficiente para confirmar su eficacia, y mucho menos su indicación. En segundo lugar, porque la falta de capacidad para predecir qué pacientes y en qué medida van a mejorar espontáneamente, obliga a comparar los resultados de la intervención con los de un grupo control para poder atribuirle beneficios. Y por último, porque convierte a la observación en el comparador universal, casi podríamos afirmar necesario, para demostrar la efectividad de cualquier intervención en AOS pediátrica. En contraste con los resultados de nuestro ECA y el de Hoxha *et al.*²⁷³, quedarían por explicar los brillantes resultados del ensayo clínico cruzado publicado en 2011 por Guilleminault *et al.*²⁵⁵ que no han vuelto a ser replicados. La ausencia de información sobre los criterios de inclusión utilizados, podría haber impedido a otros grupos llevar a cabo una selección de pacientes tan acertada como la suya, lo cual colisiona con el hecho de que la reproducibilidad es uno de los pilares fundamentales de la ciencia²⁷⁷. El mismo grupo de autores había publicado un ensayo clínico similar en 2008²⁷⁸, que fue posteriormente corregido²⁷⁹ y finalmente retractado²⁸⁰ por una “descripción inadecuada e incompleta de la metodología”. Los problemas con la descripción de la metodología utilizada iban más allá de la ausencia de reproducibilidad de los criterios de inclusión, ya que los autores referían que el protocolo de estudio había sido aprobado por el Comité de Ética de la Universidad de Stanford, pero la institución no tenía ninguna constancia al respecto. Además, tanto el artículo original como el *erratum* afirmaban que los pacientes habían sido remitidos a la *Stanford Sleep Disorders Clinic*, cuando en realidad habían sido tratados en Francia e Italia.

La capacidad para la resolución espontánea de la AOS probablemente explica nuestros hallazgos en la etapa inicial del reclutamiento que desembocaron en un cambio de la metodología en nuestro estudio. Seis pacientes diagnosticados de AOS pediátrica mediante PSG, normalizaron su IAH al repetir la prueba con el estudio simplificado con HSAT (herramienta de diagnóstico inicialmente contemplada en el protocolo). En ese momento interpretamos que, al ser relativamente corto el intervalo de tiempo transcurrido entre ambas pruebas, el problema probablemente radicaba en la carencia de sensibilidad para el diagnóstico de la AOS pediátrica del estudio simplificado. Al fin y al cabo, los HSAT seguían y siguen¹⁴⁴ sin estar validados para el diagnóstico de la AOS pediátrica, y esa falta de validación podría manifestarse mediante la incapacidad para detectar verdaderos positivos identificados mediante la prueba *gold-standard*. Por ese motivo, y para garantizar la capacidad de la prueba diagnóstica para identificar a los pacientes enfermos, se propuso recuperar a la PSG como herramienta diagnóstica, a pesar de que ello implicase una limitación en el reclutamiento de pacientes por el encarecimiento de la partida destinada a las pruebas diagnósticas. Sin embargo, a la vista de nuestros resultados, consideramos que la normalización del IAH entre la primera (PSG) y la segunda (HSAT) prueba, probablemente podría reflejar una verdadera curación espontánea.

6.3 EN RELACIÓN CON LA REPARICIÓN DE LA OCUPACIÓN NASOFARÍNGEA POR HIPERTROFIA ADENOIDEA

El empeoramiento de la estadificación de la hipertrofia adenoidea en el punto de control final (T₂) supuso uno de los hallazgos más inesperados de nuestro estudio. Con la finalidad de analizar hasta qué punto el empeoramiento de la obstrucción nasofaríngea podría haber limitado la respuesta al tratamiento con ERM, se añadió una evaluación extraordinaria de los resultados tras la re-adenoidectomía (T₃) que incluía todos los ítems de las evaluaciones inicial (T₁) y final (T₂). La mejoría en los parámetros respiratorios del sueño en 4 de los 5 pacientes sometidos a la reintervención, tras la evaluación final, apunta a una posible limitación de la efectividad del tratamiento con ERM por el recrecimiento del tejido adenoideo. Por desgracia, y al tratarse de una evaluación extraordinaria no prevista en el protocolo inicial, solo disponemos de los

datos de la evaluación en T₃ de los 5 pacientes re-adenoidectomizados y no en el resto de la muestra. Por ese motivo, únicamente podemos comparar los resultados de los pacientes readenoidectomizados en T₃ con los del resto de pacientes en T₂; esto implica una distribución desigual del tiempo de seguimiento entre los grupos, lo que podría resultar en una tasa de curación espontánea mayor en los pacientes con mayor tiempo de seguimiento^{8,26-29,127}.

Aunque nuestro tamaño muestral dificulta alcanzar una significación estadística, nuestros resultados apuntan hacia la existencia de una posible asociación entre la ERM y el incremento en la ocupación de la nasofaringe por tejido adenoideo residual. Este hallazgo puede resultar paradójico, pues el aumento en el tamaño del armazón óseo a nivel de la nasofaringe provocado por la ERM debería ampliar el volumen de distribución del tejido blando a ese nivel, reduciendo la obstrucción percibida mediante la exploración. Algunos autores²³⁹ han afirmado que la ERM disminuye la estadificación adenoidea evaluada mediante nasofibroendoscopia, así como la “hipertrofia amigdalares percibida” a través de la exploración intraoral²¹. Un estudio realizado sobre 17 pacientes sometidos a ERM²⁸¹ evidenció que los que mostraban un mayor grado de hipertrofia adenoidea tenían un mayor incremento del volumen nasofaríngeo medido mediante tomografía computarizada de haz cónico (CBCT), aunque las diferencias no fueron significativas.

Una limitación importante para establecer la importancia de la hipertrofia adenoidea en el tratamiento de la AOS pediátrica, así como su papel en la falta de respuesta al tratamiento, es la propia inaccesibilidad al examen del tejido adenoideo, ya que para evaluar la hipertrofia adenoidea es necesario realizar una nasofibroendoscopia. Este procedimiento es poco agradable para los pacientes, familiares y médicos, tiene problemas de reproducibilidad por la frecuente falta de colaboración de los pacientes, consume tiempo y recursos, y precisa de una consulta especializada con un otorrinolaringólogo²⁸². De hecho, aunque la hipertrofia adenoamigdalares es universalmente aceptada como un factor de riesgo fundamental, pocos estudios^{9,24,274} incluyen en su metodología la realización de alguna prueba capaz de evaluar la hipertrofia adenoidea. Una mayoría realiza la exploración con un simple

examen intraoral, incapaz de evaluar la nasofaringe, por lo que en realidad lo único que estadifican es la hipertrofia amigdalar^{21,255,270-273}.

La tasa de revisión de las adenoidectomías en edad pediátrica por cualquier causa oscila entre el 0,2% y el 9,08%²⁸³, mientras que la presencia de síntomas obstructivos antes de la cirugía puede triplicar esa tasa, alcanzando el 27%²⁸⁴. De hecho, algunos síntomas respiratorios como la obstrucción nasal o las infecciones recurrentes del tracto respiratorio superior persisten en un 19-26% de los pacientes adenoidectomizados^{285,286}. La adenoidectomía tiene lugar en una región anatómica de difícil acceso y visualización. Ninguna de las técnicas quirúrgicas descritas para este procedimiento (a ciegas o bajo visualización endoscópica; mediante curetaje, coblación o electrocoagulación) ha demostrado una superioridad evidente^{283,287}. El curetaje a ciegas, técnica realizada de forma rutinaria en nuestro centro hospitalario, ha sido relacionada con tasas de recurrencia más elevadas^{288,289}. Por su parte, la confirmación nasoendoscópica de la resección completa del tejido adenoideo al final de la adenoidectomía, se ha relacionado con una menor incidencia de recurrencia (0,85 vs 5,6)²⁹⁰. De hecho, existe cierta controversia en la interpretación del hallazgo de una nasofaringe ocupada en un paciente ya operado de adenoidectomía; mientras unos autores²⁹¹⁻²⁹³ defienden la posibilidad de un recrecimiento del tejido adenoideo tras la adenoidectomía, otros^{285,294} consideran que la persistencia del tejido adenoideo residual es en realidad la causante de la obstrucción nasofaríngea, generalmente en relación con una técnica quirúrgica inadecuada. En este contexto, la *French Society Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery* (SFORL) defiende en sus Guías clínicas para el manejo de la AOS pediátrica que “la endoscopia nasal debería ser llevada a cabo sistemáticamente en busca de un recrecimiento adenoideo” cuando se sospecha AOS residual²⁹⁵.

6.4 EN RELACIÓN CON LOS EFECTOS SOBRE LA CALIDAD DE VIDA, LA HIPERACTIVIDAD Y EL ABSENTISMO

La calidad de vida y los síntomas de hiperactividad han mejorado de forma estadísticamente significativa al analizar los resultados en nuestra muestra completa. La mejoría fue mayor en el grupo sometido a tratamiento habitual que en el de la ERM, pero las diferencias entre ambos grupos no fueron significativas. Estos resultados

podrían enmarcarse en una hipotética mejoría espontánea de la AOS y sus síntomas asociados. Un estudio controlado no aleatorizado¹³² en pacientes con AOS leve de entre 3 y 16 años comparó los resultados del cuestionario OSA-18 en 30 pacientes sometidos a AAT con los de 34 pacientes observados. Aunque en la evaluación a los 4 meses la mejoría fue mayor en el grupo AAT, el grupo sometido a observación recortó las distancias en los 4 meses siguientes, hasta el punto de no encontrar diferencias significativas con los resultados de AAT a los 8 meses. Otro ensayo clínico aleatorizado²⁹⁶ en pacientes con AOS leve de entre 3 y 5 años no encontró diferencias en el coeficiente intelectual a los 12 meses de la AAT en comparación con la observación, a pesar de que sí evidenció diferencias en la mejoría en los parámetros polisomnográficos. Un estudio¹²⁹ sobre 22 pacientes con edades comprendidas entre los 4 y los 10 años diagnosticados de AOS y sometidos a ERM ha mostrado una mejoría estadísticamente significativa en los resultados del cuestionario OSA-18. No obstante, este estudio no incluye los datos de la severidad de la AOS al inicio, ni tampoco un estudio del sueño posterior a la expansión para valorar si existe alguna correlación de la mejoría en el cuestionario de calidad del sueño con la mejoría del IAH. Además, tampoco está controlado con observación, por lo que resulta complicado atribuir la mejoría en la calidad de vida exclusivamente a la ERM realizada y no a la mejoría espontánea experimentada con el crecimiento o con el paso del tiempo¹²⁹. El hecho de que sus resultados sean positivos “independientemente del grado de obstrucción de la vía aérea y de la expansión obtenida” apuntan en esa dirección¹²⁹. Por otra parte, sí existen antecedentes de una intervención en la AOS pediátrica capaz de mejorar la calidad de vida en un contexto aleatorizado controlado con observación¹²⁷. Se trata de un ensayo clínico aleatorizado llevado a cabo en pacientes con AOS pediátrica de entre 2 y 4 años, en el que se enfrentaba la AAT y la observación, encontrando diferencias estadísticamente significativas a favor de la AAT en el resultado del cuestionario OSA-18, aunque los cambios no se tradujeron en una mejoría significativa de la variable principal, el IAH obstructivo. Por su parte, en otro estudio¹¹⁰ que compara la evolución de los síntomas TDAH, encontraron que a los 12 meses el 50% de los pacientes con un diagnóstico de base de TDAH, ya no cumplían criterios diagnósticos, no presentando diferencias estadísticamente significativas entre el grupo AAT y el control.

Además, se ha sugerido que los resultados de la evaluación conductual, neurocognitiva o académica, podrían variar en función de que las herramientas estén basadas en informes (cuestionarios paternos) o en el rendimiento^{105,297}.

Nuestros resultados en el cuestionario de absentismo sí mostraron una diferencia estadísticamente significativa, a favor del tratamiento habitual. No obstante, consideramos que este hallazgo presenta diferentes limitaciones: en primer lugar, porque el cuestionario no está todavía validado; en segundo, porque la distribución por grupos al inicio del estudio mostraba unos valores más elevados en el grupo de tratamiento habitual, próximos a la significación estadística. Por lo tanto, es posible que un efecto de regresión a la media haya justificado en nuestro estudio la mayor mejoría observada en este grupo.

A falta de un consenso universal, la importancia de la AOS pediátrica se ha fundamentado en dos pilares: los criterios diagnósticos establecidos mediante parámetros polisomnográficos (entre los cuales el más utilizado, es el IAH); y los efectos perniciosos observados sobre la salud de los niños/as que la padecen. La presentación de la AOS pediátrica preferentemente entre los 2 y los 8 años, que es un periodo clave del crecimiento y del desarrollo neurocognitivo de los niños, ha facilitado la aceptación generalizada de que su tratamiento es fundamental, y relativamente urgente, de cara a la prevención de la aparición de efectos perniciosos. De esta forma, a menudo la confirmación del éxito del tratamiento ha venido dada simplemente por la normalización de los parámetros polisomnográficos, dando por hecho el efecto beneficioso sobre la comorbilidad asociada. Sin embargo, los cambios en el parámetro polisomnográfico más ampliamente aceptado como medida del éxito del tratamiento, el IAH, no se relacionan de manera constante con los cambios en la morbilidad de la AOS pediátrica observados tras el tratamiento¹⁴⁵. Existen dudas razonables sobre la capacidad del tratamiento de la AOS pediátrica para mejorar las morbilidades clásicamente atribuidas a esta enfermedad. El ensayo clínico aleatorizado con menor riesgo de sesgos publicado hasta la fecha⁸ para la evaluación de la efectividad de la AAT en comparación con la observación, no encontró diferencias estadísticamente significativas en su variable principal (NEPSY), un test neuropsicológico para la evaluación de la atención y funciones ejecutivas, aunque sí en alguna de las

secundarias: test de función ejecutiva y comportamiento (BRIEF), Escala de Conners para la valoración de la impulsividad, y Escala PedsQL para la evaluación de la calidad de vida. Un análisis *post-hoc*²⁹⁸ de los resultados de este ensayo clínico tampoco fue capaz de identificar alteraciones cardiometabólicas con una respuesta favorable a la AAT. Los resultados de un ensayo clínico aleatorizado²⁹⁹ que comparaba AAT y observación en niños con AOS leve de entre 6 y 10 años no evidenciaron diferencias en los resultados a nivel atención y comportamiento a los 10 meses de la intervención. De hecho, el grupo sometido a la intervención quirúrgica experimentó un mayor incremento en el peso y la presión arterial que el grupo control. A día de hoy siguen existiendo dudas sustanciales sobre la existencia de una verdadera relación causal detrás de la asociación observada entre el diagnóstico de AOS pediátrica y determinados problemas de crecimiento, desarrollo neurocognitivo, calidad de vida, alteraciones cardiovasculares y metabólicas³⁰. Estos hallazgos han llevado a diversos autores^{26,300-304} a replantearse la necesidad de tratamiento de la AOS pediátrica, al menos en el espectro más leve de la enfermedad.

6.5 EN RELACIÓN CON LOS EFECTOS SOBRE LAS DIMENSIONES DENTOFACIALES

Una de las pocas certezas estadísticas derivadas de nuestro protocolo de estudio es que la ERM fue efectiva para el ensanchamiento de la arcada dental maxilar y mandibular a los 12 meses del inicio de la expansión, seis meses después de la retirada del dispositivo intraoral, como cabía esperar. Aunque este aumento de las dimensiones transversales está bien documentado a corto plazo, es decir, durante el periodo de activación o de retención, mientras el dispositivo intraoral permanece adherido a la arcada maxilar protegiendo la expansión obtenida^{202,203}, existen dudas sobre su estabilidad a medio y largo plazo, una vez finalizado el periodo de retención y retirado el dispositivo intraoral^{18,204,211,305}. Las limitaciones frecuentemente encontradas en este tipo de investigaciones, como: ausencia de controles para comparar con el crecimiento normal, tamaños muestrales pequeños, sesgos de selección, variables de confusión, se amplifican en la evaluación a medio y largo plazo. El crecimiento transversal a nivel maxilar posterior se estima en unos 0,29 mm al año³⁰⁶, por lo que en un estudio a varios años el crecimiento espontáneo podría acercarse al obtenido mediante el tratamiento.

Especialmente debemos de tener en cuenta que el ensanchamiento conseguido mediante ERM recidiva en un 8-20% a nivel esquelético^{203,205}, y hasta un 60% a nivel dental²⁰⁵. El efecto de la ERM sobre las dimensiones de la arcada mandibular, es menos intuitivo al no existir una actuación directa sobre ella, aunque también ha sido descrito^{211,307,308} en términos de una adaptación espontánea³⁰⁹ de la compensación dental mandibular asociada a la hipoplasia maxilar. Este hallazgo valida el criterio de selección de pacientes que hemos utilizado en nuestro estudio para definir un déficit maxilar candidato a tratamiento con ERM, pues una vez liberada de la constricción dictada por la hipoplasia maxilar, la arcada mandibular se ensanchó.

Ninguno de los trabajos publicados hasta la fecha ha descrito de manera reproducible los criterios mediante los cuales definieron a sus pacientes como candidatos a la ERM por AOS pediátrica. Lo cierto es que la indicación de la ERM más allá del criterio clásico de la presencia de una mordida cruzada posterior, tiene un componente subjetivo, inevitable al igual que otras muchas entidades en Ortodoncia¹⁸. El ensayo clínico cruzado de Guillemainault *et al.* reconoce de forma tácita la subjetividad de su metodología: “se sintió que todos los niños tenían un compromiso maxilar”²⁵⁵. En palabras del Dr. Steven D. Marshall: “el clínico deseoso de emplear un abordaje basado en la evidencia sobre el uso de terapia de expansión maxilar se enfrenta con el difícil problema de determinar qué funciona, para que condición se aplica preferentemente, y cuándo debe aplicarse”¹⁸. De hecho, la mayoría de los estudios describen la indicación de la ERM en base a una combinación no especificada de: a) hipoplasia/constricción maxilar, b) paladar ojival/alto/estrecho, y/o c) mordida profunda/retrusiva/cruzada; aunque sin proporcionar una descripción de las medidas o hallazgos que definen estos diagnósticos. Los autores^{22,271} que sí definen una herramienta diagnóstica, no comparten la distribución de estas características en sus respectivas muestras. Solo un estudio²¹ describe el porcentaje de pacientes que presentaban una mordida cruzada posterior (5 de 14, el 36%) en comparación con una mordida profunda/retrusiva (9 de 14, el 64%), encontrando de hecho un mejor resultado en los pacientes con un criterio de expansión alternativo.

Llama la atención la ausencia de mediciones objetivas de la arcada dental en las series publicadas, fundamentales no solo para la descripción de la muestra sino también

para la valoración de la magnitud de los cambios provocados por la intervención. Dos estudios^{21,273} llevan a cabo mediciones objetivas de la arcada dental maxilar de los pacientes antes y después del tratamiento; no obstante, el ECA paralelo lo hace solo en el grupo sometido a ERM y no en los controles. La distancia intercanina maxilar media en estos niños de 12 años fue de 32 mm²⁷³, lo que muestra un maxilar no especialmente constreñido si lo comparamos con los valores de referencia para pacientes caucásicos de 12 años, con 32,5 mm para los niños y 31,5 mm para las niñas¹⁹⁰. Villa *et al.*²¹ reportan una distancia intercanina maxilar de 29,5 mm en 16 pacientes de 6,9 años. Nuestro estudio muestra una distancia intercanina media de 29,9 mm en los pacientes de 7,26 años, cifra comparable a los parámetros de normalidad para niños caucásicos de 8 años (29,7 mm para niños y 29,1 mm para niñas)¹⁹⁰. La presencia de un maxilar estrecho se ha relacionado a menudo con el diagnóstico de la AOS pediátrica^{16,17}. Sin embargo, algunos resultados contradicen esa asociación³¹⁰ como el realizado en 27 pacientes de 6 años, que encontraron arcadas maxilares anchas en pacientes con AOS severa, con una distancia intercanina media de 29 mm, en comparación con los que presentaban AOS leve, que tenían 27,6 mm ($p=0,023$) y con AOS moderada con 26,9 mm ($p=0,003$). Previamente, un estudio¹³⁰ había sugerido un punto de corte en 27 mm en la distancia intercanina maxilar para determinar un riesgo alto de trastorno respiratorio del sueño. Por otro lado, en una cohorte de 164 adultos japoneses, los pacientes con AOS presentaban una distancia intercanina de $45,0 \pm 3,0$ mm, similar a la de los controles sanos de $45,65 \pm 3,10$ mm ($p = 0,995$). Si la AOS pediátrica se puede asociar a una disminución de la anchura maxilar en la infancia, esa limitación no parece mantenerse hasta la edad adulta³¹¹. La anchura maxilar ganada en los pacientes del ensayo clínico paralelo de Hoxha *et al.*²⁷³ de 6,63 mm fue casi el doble de la obtenida por Guillemínault *et al.*²⁵⁵ de 3,68 mm, y sin embargo se consiguió una mejoría en el IAH muy superior. Estos hallazgos cuestionan la creencia generalizada de que existe una relación lineal entre la anchura maxilar y la severidad de la AOS pediátrica, que es la justificación fisiopatológica del tratamiento con ERM.

6.6 EN RELACIÓN CON LAS LIMITACIONES DE NUESTRO ESTUDIO

Somos conscientes de que nuestro estudio presenta varias limitaciones, siendo la primera, el tamaño muestral. Nuestro propósito inicial era reclutar 54 pacientes entre 4 centros hospitalarios colaboradores en un plazo de 3 años. La previsión inicial de la capacidad de reclutamiento por centro, con 14 pacientes por centro, 5 al año, fue apropiada, ya que nuestro centro fue capaz de reclutar 16 pacientes en el periodo de estudio. Lamentablemente, 2 de los centros colaboradores no consiguieron poner en marcha el protocolo de estudio de forma efectiva. Uno de ellos no llegó a cribar pacientes, y el otro abandonó el estudio al evidenciar con el primer paciente que no podía garantizar la valoración multidisciplinar, en el tiempo y forma, prevista en el protocolo. El tercer centro refirió no haber encontrado ningún paciente residual, aunque tampoco compartió los datos de su flujo diagnóstico. La incidencia de AOS residual tras la AAT va a depender de varios factores, aunque las características basales (IMC, edad, raza, parto pretérmino, nivel socioeconómico) y el umbral de diagnóstico son los más reconocidos; no obstante, no es posible encontrar AOS residual tras AAT si no se realizan estudios de sueño tras la AAT. El control con un estudio de sueño representa el estándar de atención en los pacientes con AOS moderada o severa preoperatorio, AOS leve con síntomas residuales, u obesidad, anormalidades craneofaciales y enfermedades neurológicas, según las guías de práctica clínica de la AASM¹³³. Los investigadores de este centro no nos facilitaron los datos sobre el número de AATs realizadas con diagnóstico de AOS, ni tampoco el porcentaje de dichos pacientes operados a los que se realizó un estudio de sueño tras la AAT.

No obstante, el número total de pacientes reclutados finalmente en nuestro estudio está en la media de los analizados en otros previos publicados: 31¹⁹, 16²¹, 9²⁴, 31²⁵⁵, 80²², 15²⁵, 14²⁶⁹, 27²⁷⁰, 21²⁷¹, 11²⁷², 30.²⁷³ Sólo en 3 de ellos se describe el periodo de tiempo a lo largo del cual se llevó a cabo el reclutamiento: 16 pacientes entre noviembre de 2004 y abril de 2005,²¹ 9 pacientes en ese mismo periodo de tiempo²⁴, 80 pacientes a lo largo de ocho años²².

A pesar de que a menudo se ha dado a entender que las alteraciones dentofaciales en los pacientes con AOS pediátrica son la norma, algunos autores¹⁹³ han manifestado dudas sobre la frecuencia real con la que se prevé encontrar a un paciente candidato a tratamiento, o lo que es lo mismo, el número de pacientes que es necesario

cribar para encontrar a un paciente que pueda beneficiarse de la ERM. Entre sus motivos de sospecha figuran la ausencia de “una información detallada en relación con la selección de pacientes” así como del “flujo de reclutamiento de pacientes” en los diferentes estudios publicados hasta este momento¹⁹³. Junto a esto, la prevalencia de las alteraciones dentofaciales que han sido publicadas, podría estar sometida a un sesgo de selección al provenir fundamentalmente de instituciones de Ortodoncia, en las que el porcentaje de pacientes con algún tipo de maloclusión es necesariamente superior al de la población general. Un estudio prospectivo longitudinal²² llevado a cabo en una de las instituciones más reconocidas a nivel mundial en el tratamiento de la AOS pediátrica con ERM, cribó a 225 pacientes con AOS que habían sido remitidos a una Clínica Odonto-Otorrinolaringológica durante 8 años, para reclutar finalmente a 80 pacientes, resultando una media de 10 pacientes por año. La relevancia clínica de la ERM dentro del protocolo de tratamiento de la AOS pediátrica podría ser mínima si el porcentaje de pacientes que se pueden beneficiar de ese tratamiento es bajo o muy bajo¹⁹³.

Aún con una muestra pequeña, nuestro ensayo fue capaz de detectar diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con diferente asignación de tratamiento. Aunque pueda parecer obvio, nuestro estudio ha demostrado que la expansión rápida maxilar expande el maxilar y la mandíbula y que este efecto sobre ambos es mayor que el que se produce con el tratamiento habitual, asociado lógicamente al crecimiento natural. Estos efectos han sido demostrados en múltiples estudios previos^{18,202-204,305}, así como validados por la experiencia acumulada en el tratamiento ortodóncico de rutina durante las últimas décadas, aunque nuestro estudio ha sido capaz de evidenciarlo de una manera estadísticamente significativa. En el contexto de una limitación de la potencia estadística de nuestro ensayo, derivada del tamaño muestral, podríamos afirmar que, si la ERM tiene un efecto superior sobre la AOS, al tratamiento habitual en términos de las variables polisomnográficas, de la calidad de vida, la hiperactividad o el absentismo, este efecto es menos evidente que el que hemos observado sobre la anchura del maxilar y la mandíbula de los pacientes.

Otra de las limitaciones relevantes del ensayo se refiere a la cierta heterogeneidad en la evaluación y el tratamiento otorrinolaringológicos. Nuestro

protocolo cribaba a pacientes ya operados de adenoamigdalectomía, por lo cual carecíamos de control sobre el cirujano y la técnica quirúrgica empleada previamente. En nuestro centro esta intervención es realizada de forma rutinaria por diferentes especialistas en Otorrinolaringología de la plantilla. Esto resulta en una diversidad de cirujanos y de técnicas quirúrgicas, con la posibilidad de efectos no controlados sobre la aparición de recidiva de la hipertrofia adenoideo-amigdalal y/o de la AOS pediátrica. En el análisis prospectivo, nuestro protocolo preveía que la evaluación de la ocupación adenoidea se realizase mediante nasofibroendoscopia por un único investigador colaborador. Sin embargo, a menudo los cirujanos ORL que habían operado inicialmente a cada paciente quisieron continuar con su seguimiento, e incluso reintervenir cuando estuvo indicado. De esta forma, se introdujo la posibilidad de una variabilidad interobservador en la estadificación de la hipertrofia adenoidea, así como en la elección y la ejecución de la técnica quirúrgica.

La reproducibilidad de las técnicas diagnósticas está limitada también por la edad de los pacientes y su correspondiente nivel de colaboración. La exploración intraoral, la fibronasoendoscopia y otros exámenes físicos pueden ser repetidos hasta conseguir resultados suficientemente precisos. Por el contrario, las pruebas que involucran radiación ionizante (radiografías laterales de cráneo) o aquellas que consumen una cantidad relevante de tiempo y/o recursos como la PSG, presentan más problemas para su reiteración. La calidad de la PSG en nuestro estudio fue considerada buena en todas las pruebas menos en una, que fue regular, aunque suficiente para el diagnóstico. El posicionamiento craneal y mandibular en la radiografía lateral de cráneo fue compleja debido a la pobre colaboración de los pacientes, que debían quedarse solos durante la exposición a la radiación. Aunque el posicionamiento cefálico podría no afectar a la mayoría de las variables cefalométricas, una posición mandibular alterada (generalmente abierta y sobreproyectada) podría alterar algunas mediciones como la ANB y la SNB³¹².

La ERM produce un efecto estético evidente tras su colocación, con un dispositivo intraoral permanentemente adherido a la arcada maxilar, y durante su activación produciendo un diastema interincisivo maxilar, que impide la ocultación del tratamiento asignado tanto a los pacientes, como a sus cuidadores y a los investigadores

participantes en el proyecto. Sin embargo, los investigadores que no tenían que evaluar a los pacientes en el momento concreto de la activación del dispositivo (médicos del sueño, otorrinolaringólogos), sí pudieron permanecer ciegos a la asignación de tratamiento. La evaluación final se realizó 6 meses después de la retirada del dispositivo, con el diastema espontáneamente cerrado. También los evaluadores de los resultados se mantuvieron ciegos a la asignación del tratamiento. La aplicación de tratamiento placebo con ERM plantea algunos dilemas éticos que han sido parcialmente superados mediante un diseño tipo ensayo clínico cruzado recientemente publicado³¹³, en el que se colocó un dispositivo intraoral con un tornillo falso que no producía expansión con la activación. Al cabo de 2 semanas, el dispositivo “simulado” era sustituido por uno efectivo para completar el tratamiento. La limitación de este diseño es que los resultados del grupo control solo pueden ser analizados en el muy corto plazo, pues a partir de la segunda semana todos los pacientes pasan a ser tratados con ERM.

Nuestra muestra de estudio presenta un perfil de factores de riesgo para la persistencia de la AOS, con niños con AOS residual tras tratamiento con AAT. Por lo tanto, las tasas de curación y/o mejoría podrían no ser equiparables a las observadas en pacientes sin tratamiento previo o en cohortes con menor severidad. Sin embargo, la relevancia clínica y el beneficio potencial de tratar a ese tipo de pacientes podrían ser también menores.

6.7 RESUMEN

La indicación de la ERM para el tratamiento de la AOS pediátrica se sustenta fundamentalmente en series de casos no controladas. Las guías clínicas vienen advirtiendo desde hace 10 años que es necesario confirmar su efectividad mediante ensayos clínicos aleatorizados⁶. La demostración de una notable capacidad para la curación espontánea de esta enfermedad obliga además a la elevar el umbral de éxito de los tratamientos.

Los resultados de nuestro ensayo clínico aleatorizado indican que no existe ninguna ventaja del tratamiento de la AOS pediátrica con ERM en comparación con el

tratamiento habitual, consistente básicamente en observación. Por lo tanto, no existiría evidencia científica que justifique el uso de la ERM para el tratamiento de la AOS pediátrica residual tras AAT. Los efectos de la ERM sobre los pacientes con un perfil de enfermedad menos complejo, por ejemplo, una AOS pediátrica leve o no operada, podrían ser mejores. Sin embargo, esa superioridad debe ser probada en ensayos clínicos aleatorizados comparados con observación.

La hipertrofia adenoidea, que a menudo es insuficientemente evaluada, podría tener un papel relevante en la persistencia de la AOS pediátrica tras AAT, así como en la respuesta al tratamiento con ERM.

7 CONCLUSIONES

1. Se ha evidenciado una mejoría en el IAH (variable principal) próxima a la significación estadística en los pacientes con AOS pediátrica resistente a la AAT, en la evaluación de la muestra completa a los 12 meses. No obstante, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la mejoría en el IAH entre el grupo control y el grupo intervención.
2. Se han evidenciado mejorías en el IDO (estadísticamente significativa) e IAHO (próxima a la significación estadística) en los pacientes con AOS pediátrica resistente a la AAT, en la evaluación de la muestra completa a los 12 meses. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables polisomnográficas secundarias (IAHO, T90, LSAT, IDO) entre el grupo control y el grupo intervención.
3. La calidad de vida (OSA-18) de los pacientes con AOS pediátrica resistente a la AAT mejoró de forma estadísticamente significativa, en la evaluación de la muestra completa a los 12 meses. No obstante, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la mejoría de la calidad de vida entre el grupo control y el grupo intervención.
4. Los síntomas de hiperactividad y déficit de atención (ADHD-IV) de los pacientes con AOS pediátrica resistente a la AAT mejoraron de forma estadísticamente significativa, en la evaluación de la muestra completa a los 12 meses. No obstante, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la mejoría en los síntomas de hiperactividad y déficit de atención entre el grupo control y el grupo intervención.

5. El absentismo (escolar, y laboral de sus los cuidadores) de los pacientes con AOS pediátrica resistente a la AAT mejoró de forma estadísticamente significativa, en la evaluación de la muestra completa a los 12 meses. La mejoría fue mayor en el grupo control.
6. Se ha evidenciado un crecimiento craneofacial transversal (DIC maxilar, DIC mandibular) estadísticamente significativo de los pacientes con AOS pediátrica resistente a la AAT, en la evaluación de la muestra completa a los 12 meses. La mejoría fue mayor en el grupo intervención tanto a nivel maxilar como mandibular. Se ha evidenciado un retraso significativo en la proyección maxilar anteroposterior relativa (SNA). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control y el grupo intervención. Asimismo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la proyección mandibular (SNB) ni en la relación maxilomandibular (SNB).
7. Se necesitan más estudios aleatorizados controlados que confirmen o desmientan nuestros resultados debido a que:
 - a. Algunos de nuestros resultados se han aproximado a la significación estadística, por lo que un diseño con un mayor tamaño muestral podría demostrar algunas de las relaciones sugeridas.
 - b. En nuestra muestra hemos observado la capacidad para la mejoría espontánea de algunos parámetros polisomnográficos, de calidad de vida y de síntomas de trastorno por déficit de atención e hiperactividad. Por ello, el grupo control de los estudios que se planteen en el futuro debería estar sometido a observación, para asegurar que los resultados del grupo intervención no se deban a la mejoría espontánea de la AOS pediátrica.
 - c. Debería prestarse especial atención al comportamiento del tejido adenoideo tras la AAT y la ERM, y su posible asociación con la persistencia y/o reaparición de la AOS pediátrica.

8 BIBLIOGRAFÍA

1. Kaditis AG, Alvarez MLA, Boudewyns A, et al. Obstructive sleep disordered breathing in 2- to 18-year-old children: Diagnosis and management. *European Respiratory Journal*. 2016;47(1):69-94. doi:10.1183/13993003.00385-2015
2. Anuntaseree W, Rookkapan K, Kuasirikul S, Thongsuksai P. Snoring and obstructive sleep apnea in Thai school-age children: Prevalence and predisposing factors. *Pediatric Pulmonology*. 2001;32(3):222-227. doi:10.1002/ppul.1112
3. Gislason T, Benediktsdottir B. Snoring, apneic episodes, and nocturnal hypoxemia among children 6 months to 6 years old: An epidemiologic study of lower limit of prevalence. *Chest*. 1995;107(4):963-966. doi:10.1378/chest.107.4.963
4. Blechner M, Williamson AA. Consequences of obstructive sleep apnea in children. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care*. 2016;46(1):19-26. doi:10.1016/j.cppeds.2015.10.007
5. Lin SY, Su YX, Wu YC, Chang JZC, Tu YK. Management of paediatric obstructive sleep apnoea: A systematic review and network meta-analysis. *International Journal of Paediatric Dentistry*. 2020;30(2):156-170. doi:10.1111/ipd.12593
6. Marcus CL, Brooks LJ, Draper KA, et al. Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics*. 2012;130(3):576-584. doi:10.1542/peds.2012-1671
7. Bhattacharjee R, Kheirandish-Gozal L, Spruyt K, et al. Adenotonsillectomy outcomes in treatment of obstructive sleep apnea in children: A multicenter retrospective study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2010;182(5):676-683. doi:10.1164/rccm.200912-1930OC
8. Marcus CL, Moore RH, Rosen CL, et al. A randomized trial of adenotonsillectomy for childhood sleep apnea. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(25):2366-2376. doi:10.1056/nejmoa1215881
9. Huang YS, Guilleminault C, Lee LA, Lin CH, Hwang FM. Treatment outcomes of adenotonsillectomy for children with obstructive sleep apnea: A prospective longitudinal study. *Sleep*. 2014;37(1):71-76. doi:10.5665/sleep.3310

10. Tauman R, Gulliver TE, Krishna J, et al. Persistence of obstructive sleep apnea syndrome in children after adenotonsillectomy. *Journal of Pediatrics*. 2006;149(6):803-808. doi:10.1016/j.jpeds.2006.08.067
11. Goldman JL, Baugh RF, Davies L, et al. Mortality and major morbidity after tonsillectomy. *The Laryngoscope*. 2013;123(10):2544-2553. doi:10.1002/lary.23926
12. Brown KA, Brouillette RT. The elephant in the room: Lethal apnea at home after adenotonsillectomy. *Anesthesia and Analgesia*. 2014;118(6):1157-1159. doi:10.1213/ANE.0b013e31829ec1e6
13. Coté CJ, Posner KL, Domino KB. Death or neurologic injury after tonsillectomy in children with a focus on obstructive sleep apnea: Houston, we have a problem! *Anesthesia and Analgesia*. 2014;118(6):1276-1283. doi:10.1213/ANE.0b013e318294fc47
14. Chang JJ, Buchanan P, Geremakis C, Sheikh K, Mitchell RB. Cost analysis of tonsillectomy in children using medicaid data. *Journal of Pediatrics*. 2014;164(6):1346-1351. doi:10.1016/j.jpeds.2014.01.055
15. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, et al. Sleep disordered breathing in children in a general population sample: Prevalence and risk factors. *Sleep*. 2009;32(6):731-736. doi:10.1093/sleep/32.6.731
16. Flores-Mir C, Korayem M, Heo G, Witmans M, Major MP, Major PW. Craniofacial morphological characteristics in children with obstructive sleep apnea syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Dental Association*. 2013;144(3):269-277. doi:10.14219/jada.archive.2013.0113
17. Katyal V, Pamula Y, Martin AJ, Daynes CN, Kennedy JD, Sampson WJ. Craniofacial and upper airway morphology in pediatric sleep-disordered breathing: Systematic review and meta-analysis. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 2013;143(1):20-30.e3. doi:10.1016/j.ajodo.2012.08.021
18. Huang GJ, Richmond S, Vig KWL. *Evidence-Based Orthodontics*. 1st ed. (Huang GJ, Richmond S, Vig KWL, eds.). Wiley-Blackwell; 2011.
19. Pirelli P, Saponara M, Guilleminault C. Rapid Maxillary Expansion in Children with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Sleep*. 2004;27(4):761-766. doi:10.1093/sleep/27.4.761
20. Pirelli P, Saponara M, Attanasio G. Obstructive sleep apnoea syndrome (OSAS) and rhino-tuberic dysfunction in children: therapeutic effects of RME therapy. *Progress in Orthodontics*. 2005;6(1):48-61.
21. Villa MP, Malagola C, Pagani J, et al. Rapid maxillary expansion in children with obstructive sleep apnea syndrome: 12-month follow-up. *Sleep Medicine*. 2007;8(2):128-134. doi:10.1016/j.sleep.2006.06.009
22. Pirelli P, Saponara M, Guilleminault C. Forcierte Gaumennahterweiterung vor und nach Adenotonsillectomie bei Kindern mit obstruktiver Schlafapnoe. *Somnologie*. 2012;16(2):125-132. doi:10.1007/s11818-012-0560-2

23. Guilleminault C, Huang YS, Quo S, Monteyrol PJ, Lin CH. Teenage sleep-disordered breathing: Recurrence of syndrome. *Sleep Medicine*. 2013;14(1):37-44. doi:10.1016/j.sleep.2012.08.010
24. Miano S, Rizzoli A, Evangelisti M, et al. NREM sleep instability changes following rapid maxillary expansion in children with obstructive apnea sleep syndrome. *Sleep Medicine*. 2009;10(4):471-478. doi:10.1016/j.sleep.2008.04.003
25. Marino A, Ranieri R, Chiarotti F, Villa MP, Malagola C. Rapid maxillary expansion in children with obstructive sleep apnoea syndrome (OSAS). *European Journal of Paediatric Dentistry*. 2012;13(1):57-63. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22455530>
26. Spilsbury JC, Storfer-Isser A, Rosen CL, Redline S. Remission and incidence of obstructive sleep apnea from middle childhood to late adolescence. *Sleep*. 2015;38(1):23-29. doi:10.5665/sleep.4318
27. Goodwin JL, Vasquez MM, Silva GE, Quan SF. Incidence and remission of sleep-disordered breathing and related symptoms in 6- to 17-year old children—The Tucson Children’s Assessment of Sleep Apnea Study. *The Journal of Pediatrics*. 2010;157(1):57-61. doi:10.1016/j.jpeds.2010.01.033
28. Bixler EO, Fernandez-Mendoza J, Liao D, et al. Natural history of sleep disordered breathing in prepubertal children transitioning to adolescence. *European Respiratory Journal*. 2016;47(5):1402-1409. doi:10.1183/13993003.01771-2015
29. Chan KC, Au CT, Hui LL, Ng S kwan, Wing YK, Li AM. How OSA evolves from childhood to young adulthood: Natural history from a 10-year follow-up study. *Chest*. 2019;156(1):120-130. doi:10.1016/j.chest.2019.03.007
30. Gozal D, Brockmann PE, Alonso-Álvarez ML. Morbidity of pediatric obstructive sleep apnea in children: Myth, reality, or hidden iceberg? *Archivos de Bronconeumología*. 2018;54(5):253-254. doi:10.1016/j.arbres.2017.11.013
31. American Academy of Sleep Medicine. *International Classification of Sleep Disorders*. 3rd ed. (AASM, ed.); 2014.
32. Osler W. Chronic tonsillitis. In: *The Principles and Practice of Medicine*. 1st ed. Appleton and Company; 1892:335-339.
33. Guilleminault C, Eldridge F, Simmons B, Dement W. Sleep apnea in eight children. *Pediatrics*. 1976;58(1):23-30.
34. ATS. Standards and indications for cardiopulmonary sleep studies in children. American Thoracic Society. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1996;153(2):866-878. doi:10.1164/ajrccm.153.2.8564147
35. Marcus CL, Chapman D, Ward SD, et al. Clinical practice guideline: Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics*. 2002;109(4):704-712. doi:10.1542/peds.109.4.704
36. Ali NJ, Pitson DJ, Stradling JR. Snoring, sleep disturbance, and behaviour in 4-5 year olds. *Archives of Disease in Childhood*. 1993;68(3):360-366. doi:10.1136/adc.68.3.360

37. Löfstrand-Tideström B, Thilander B, Ahlqvist-Rastad J, Jakobsson O, Hultcrantz E. Breathing obstruction in relation to craniofacial and dental arch morphology in 4-year-old children. *European Journal of Orthodontics*. 1999;21(4):323-332. doi:10.1093/ejo/21.4.323
38. Redline S, Tishler P v, Schluchter M, Aylor J, Clark K, Graham G. Risk Factors for Sleep-disordered Breathing in Children Associations with Obesity, Race, and Respiratory Problems. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1999;159:1527-1532. www.atsjournals.org
39. Brunetti L, Rana S, Lospalluti ML, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in a cohort of 1,207 children of Southern Italy. *Chest*. 2001;120(6):1930-1935. doi:10.1378/chest.120.6.1930
40. Andersen IG, Holm JC, Homøe P. Obstructive sleep apnea in obese children and adolescents, treatment methods and outcome of treatment - A systematic review. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2016;87:190-197. doi:10.1016/j.ijporl.2016.06.017
41. lo Bue A, Salvaggio A, Insalaco G. Obstructive sleep apnea in developmental age. A narrative review. *European Journal of Pediatrics*. 2020;179(3):357-365. doi:10.1007/s00431-019-03557-8
42. Chang SJ, Chae KY. Obstructive sleep apnea syndrome in children: Epidemiology, pathophysiology, diagnosis and sequelae. *Korean Journal of Pediatrics*. 2010;53(10):863-871. doi:10.3345/kjp.2010.53.10.863
43. DelRosso LM. Epidemiology and diagnosis of pediatric obstructive sleep apnea. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care*. 2016;46(1):2-6. doi:10.1016/j.cppeds.2015.10.009
44. Brodsky L, Moore L, Stanievich JF. A comparison of tonsillar size and oropharyngeal dimensions in children with obstructive adenotonsillar hypertrophy. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 1987;13(2):149-156. doi:10.1016/0165-5876(87)90091-7
45. Nolan J, Brietzke SE. Systematic review of pediatric tonsil size and polysomnogram-measured obstructive sleep apnea severity. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery*. 2011;144(6):844-850. doi:10.1177/0194599811400683
46. Lam YY, Chan EYT, Ng DK, et al. The correlation among obesity, apnea-hypopnea index, and tonsil size in children. *Chest*. 2006;130(6):1751-1756. doi:10.1378/chest.130.6.1751
47. Kindermann CA, Roithmann R, Neto JFL. Sensitivity and specificity of nasal flexible fiberoptic endoscopy in the diagnosis of adenoid hypertrophy in children. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2008;72(1):63-67. doi:10.1016/j.ijporl.2007.09.013
48. Wang D, Bernheim N, Kaufman L, Clement P. Assessment of adenoid size in children by fiberoptic examination. *Clinical Otolaryngology and Allied Sciences*. 1997;22(2):172-177. doi:10.1046/j.1365-2273.1997.00002.x

49. Parikh SR, Coronel M, Lee JJ, Brown SM. Validation of a new grading system for endoscopic examination of adenoid hypertrophy. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery*. 2006;135(5):684-687. doi:10.1016/j.otohns.2006.05.003
50. Mlynarek A, Tewfik MA, Hagr A, et al. Lateral neck radiography versus direct video rhinoscopy in assessing adenoid size. *The Journal of Otolaryngology*. 2004;33(06):360-365. doi:10.2310/7070.2004.03074
51. Wormald P, Prescott C. Adenoids: comparison of radiological assessment methods with clinical and endoscopic findings. *The Journal of Laryngology & Otology*. 1992;106(4):342-344. doi:10.1017/S0022215100119449
52. Caylakli F, Hizal E, Yilmaz I, Yilmazer C. Correlation between adenoid–nasopharynx ratio and endoscopic examination of adenoid hypertrophy: A blind, prospective clinical study. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2009;73(11):1532-1535. doi:10.1016/j.ijporl.2009.07.018
53. Feres MFN, Hermann JS, Cappellette M, Pignatari SSN. Lateral X-ray view of the skull for the diagnosis of adenoid hypertrophy: A systematic review. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2011;75(1):1-11. doi:10.1016/j.ijporl.2010.11.002
54. Eber E. Evaluation of the upper airway. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2004;5(1):9-16. doi:10.1016/j.prrv.2003.09.006
55. Wing YK, Hui SH, Pak WM, et al. A controlled study of sleep related disordered breathing in obese children. *Archives of disease in childhood*. 2003;88(12):1043-1047. doi:10.1136/adc.88.12.1043
56. Verhulst SL, Schrauwen N, Haentjens D, et al. Sleep-disordered breathing in overweight and obese children and adolescents: Prevalence, characteristics and the role of fat distribution. *Archives of Disease in Childhood*. 2007;92(3):205-208. doi:10.1136/adc.2006.101089
57. Kalra M, Inge T, Garcia V, et al. Obstructive sleep apnea in extremely overweight adolescents undergoing bariatric surgery. *Obesity Research*. 2005;13(7):1175-1179. doi:10.1038/oby.2005.139
58. Su MS, Zhang HL, Cai XH, et al. Obesity in children with different risk factors for obstructive sleep apnea: a community-based study. *European Journal of Pediatrics*. 2016;175(2):211-220. doi:10.1007/s00431-015-2613-6
59. Arens R, Sin S, Nandalike K, et al. Upper airway structure and body fat composition in obese children with obstructive sleep apnea syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2011;183(6):782-787. doi:10.1164/rccm.201008-1249OC
60. Redline S, Tishler P v, Hans M, Tosteson TD, Strohl P, Spry K. Racial differences in sleep disordered breathing in African Americans and Caucasians. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1997;155:186-192.

61. Redline S, Tishler P v, Tosteson TD, et al. The Familial Aggregation of Obstructive Sleep Apnea. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1995;151(3):682-687. doi:10.1164/ajrccm/151.3_Pt_1.682
62. Raynes-Greenow CH, Hadfield RM, Cistulli PA, Bowen J, Allen H, Roberts CL. Sleep apnea in early childhood associated with preterm birth but not small for gestational age: A population-based record linkage study. *Sleep*. 2012;35(11):1475-1480. doi:10.5665/sleep.2192
63. Paavonen EJ, Strang-Karlsson S, Räikkönen K, et al. Very low birth weight increases risk for sleep-disordered breathing in young adulthood: The Helsinki Study of very low birth weight adults. *Pediatrics*. 2007;120(4):778-784. doi:10.1542/peds.2007-0540
64. Rosen CL, Larkin EK, Kirchner HL, et al. Prevalence and risk factors for sleep-disordered breathing in 8- to 11-year-old children: association with race and prematurity. *The Journal of Pediatrics*. 2003;142(4):383-389. doi:10.1067/mpd.2003.28
65. Kaditis A. Premature birth: an important but frequently overlooked risk factor for OSA. *Sleep*. 2012;35(11):1441-1442. doi:10.5665/sleep.2178
66. Tapia IE, Shults J, Doyle LW, et al. Perinatal risk factors associated with the obstructive sleep apnea syndrome in school-aged children born preterm. *Sleep*. 2016;39(4):737-742. doi:10.5665/sleep.5618
67. Jaleel Z, Schaeffer T, Trinh C, Cohen MB, Levi JR. Prematurity: A prognostic factor for increased severity of pediatric obstructive sleep apnea. *The Laryngoscope*. 2021;131(8):1909-1914. doi:10.1002/lary.29473
68. Weinstock TG, Rosen CL, Marcus CL, et al. Predictors of obstructive sleep apnea severity in adenotonsillectomy candidates. *Sleep*. 2014;37(2):261-269. doi:10.5665/sleep.3394
69. Spilsbury JC, Storfer-Isser A, Kirchner HL, et al. Neighborhood disadvantage as a risk factor for pediatric obstructive sleep apnea. *The Journal of Pediatrics*. 2006;149(3):342-347. doi:10.1016/j.jpeds.2006.04.061
70. Brouillette RT, Horwood L, Constantin E, Brown K, Ross NA. Childhood Sleep Apnea and Neighborhood Disadvantage. *The Journal of Pediatrics*. 2011;158(5):789-795.e1. doi:10.1016/j.jpeds.2010.10.036
71. Fitzpatrick MF, Martin K, Fossey E, Shapiro CM, Elton RA, Douglas NJ. Snoring, asthma and sleep disturbance in Britain: a community-based survey. *European Respiratory Journal*. 1993;6(4):531-535.
72. Johansson A, Ludvigsson J, Hermansson G. Adverse health effects related to tobacco smoke exposure in a cohort of three-year olds. *Acta Paediatrica*. 2008;97(3):354-357. doi:10.1111/j.1651-2227.2007.00619.x
73. Marshall NS, Almqvist C, Grunstein RR, Marks GB. Predictors for snoring in children with rhinitis at age 5. *Pediatric Pulmonology*. 2007;42(7):584-591. doi:10.1002/ppul.20606

74. Yolton K, Xu Y, Khoury J, et al. Associations between secondhand smoke exposure and sleep patterns in children. *Pediatrics*. 2010;125(2):e261-e268. doi:10.1542/peds.2009-0690
75. Meyer W. On adenoid vegetations in the nasopharyngeal cavity: Their pathology, diagnosis and treatment. *Medico-Chirurgical Transactions*. 1872;53:191-215.
76. Tomes C. On the developmental origin of the V shaped contracted maxilla. *The Monthly Review of Dental Surgery*. 1872;1(25).
77. Casselberry WE. Facial and thoracic deformities incident to obstruction by adenoid hypertrophy in the nasopharynx. *Dental Register*. Published online 1890:551-553.
78. Angle E. *Malocclusion of the Teeth*. 7th ed. White Dental Manufacturing Co.; 1907.
79. Johnson L. Habits and their relationship to malocclusion. *American Journal of Orthodontics and Oral Surgery*. 1946;(32):1-21.
80. Ricketts RM. Respiratory obstruction syndrome. *American Journal of Orthodontics*. 1968;54(7):495-507. doi:10.1016/0002-9416(68)90218-2
81. Moore A. Observations on mouth breathing. *Bulletin - N Z Society of Periodontology*. 1972;(33):9-11.
82. McNamara JA. Influence of respiratory pattern on craniofacial growth. *The Angle orthodontist*. 1981;51(4):269-300. doi:10.1043/0003-3219(1981)051<0269:IORPOC>2.0.CO;2
83. Linder-Aronson S. Respiratory function in relation to facial morphology and the dentition. *British Journal of Orthodontics*. 1979;6(2):59-71. doi:10.1179/bjo.6.2.59
84. Proffit W, Fields H, Sarver D. *Contemporary Orthodontics*. 4th ed. (Dolan J, Nebel J, eds.). Mosby Elsevier; 2007.
85. Harvold EP, Vargervik K, Chierici G. Primate experiments on oral sensation and dental malocclusions. *American Journal of Orthodontics*. 1973;63(5):494-508. doi:10.1016/0002-9416(73)90162-0
86. Harvold E. Experiments on mandibular morphogenesis. In: McNamara J, ed. *Determinants of Mandibular Form and Growth*. The University of Michigan; 1975:155-177.
87. Harvold EP. Neuromuscular and morphological adaptations in experimentally induced oral respiration. In: McNamara JA, ed. *Naso-Respiratory Function and Craniofacial Growth*. The University of Michigan; 1979:149-164.
88. Harvold EP, Tomer BS, Vargervik K, Chierici G. Primate experiments on oral respiration. *American Journal of Orthodontics*. 1981;79(4):359-372. doi:10.1016/0002-9416(81)90379-1
89. Miller AJ. Electromyography of craniofacial musculature during oral respiration in the rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *Archives of Oral Biology*. 1978;23(3):145-152. doi:10.1016/0003-9969(78)90210-8

90. Miller AJ, Vargervik K. Neural control of oral respiration in the rhesus monkey. In: Carlson DS, McNamara JA, eds. *Muscle Adaptation in the Craniofacial Region*. The University of Michigan; 1978.
91. Miller AJ, Vargervik K. Neuromuscular changes during long-term adaptation of the rhesus monkey to oral respiration. In: McNamara JA, ed. *Naso-Respiratory Function and Craniofacial Growth*. The University of Michigan; 1979:1-26.
92. Miller AJ, Vargervik K. Neuromuscular adaptation in experimentally induced oral respiration in the rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *Archives of Oral Biology*. 1980;25(8-9):579-589. doi:10.1016/0003-9969(80)90071-0
93. Vig KWL. Nasal obstruction and facial growth: The strength of evidence for clinical assumptions. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 1998;113(6):603-611. doi:10.1016/S0889-5406(98)70219-7
94. Chaput JP, Després JP, Bouchard C, Tremblay A. Short sleep duration is associated with reduced leptin levels and increased adiposity: Results from the Québec Family Study. *Obesity*. 2007;15(1):253-261. doi:10.1038/oby.2007.512
95. Bhushan B, Maddalozzo J, Sheldon SH, et al. Metabolic alterations in children with obstructive sleep apnea. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2014;78(5):854-859. doi:10.1016/j.ijporl.2014.02.028
96. Gozal D, Capdevila OS, Kheirandish-Gozal L. Metabolic alterations and systemic inflammation in obstructive sleep apnea among nonobese and obese prepubertal children. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2008;177(10):1142-1149. doi:10.1164/rccm.200711-1670OC
97. O'Driscoll DM, Horne RSC, Davey MJ, et al. Increased sympathetic activity in children with obstructive sleep apnea: Cardiovascular implications. *Sleep Medicine*. 2011;12(5):483-488. doi:10.1016/j.sleep.2010.09.015
98. Horne RSC, Yang JSC, Walter LM, et al. Elevated Blood Pressure During Sleep and Wake in Children With Sleep-Disordered Breathing. *Pediatrics*. 2011;128(1):e85-e92. doi:10.1542/peds.2010-3431
99. Leung LCK, Ng DK, Lau MW, et al. Twenty-four-hour ambulatory BP in snoring children with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest*. 2006;130(4):1009-1017. doi:10.1378/chest.130.4.1009
100. Amin RS, Kimball TR, Bean JA, et al. Left ventricular hypertrophy and abnormal ventricular geometry in children and adolescents with obstructive sleep apnea. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2002;165(10):1395-1399. doi:10.1164/rccm.2105118
101. Hunt CE, Brouillette RT. Abnormalities of breathing control and airway maintenance in infants and children as a cause of cor pulmonale. *Pediatric Cardiology*. 1982;3(3):249-256. doi:10.1007/BF02240461
102. Kataoka T, Enomoto F, Kim R, et al. The effect of surgical treatment of obstructive sleep apnea syndrome on the plasma TNF-alpha levels. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*. 2004;204(4):267-272. doi:10.1620/tjem.204.267

103. Phillips BG, Narkiewicz K, Pesek CA, Haynes WG, Dyken ME, Somers VK. Effects of obstructive sleep apnea on endothelin-1 and blood pressure. *Journal of Hypertension*. 1999;17(1):61-66. doi:10.1097/00004872-199917010-00010
104. Tauman R, O'Brien LM, Ivanenko A, Gozal D. Obesity rather than severity of sleep-disordered breathing as the major determinant of insulin resistance and altered lipidemia in snoring children. *Pediatrics*. 2005;116(1):e66-e73. doi:10.1542/peds.2004-2527
105. Beebe DW. Neurobehavioral morbidity associated with disordered breathing during sleep in children: A comprehensive review. *Sleep*. 2006;29(9):1115-1134. doi:10.1093/sleep/29.9.1115
106. Bourke R, Anderson V, Yang JSC, et al. Cognitive and academic functions are impaired in children with all severities of sleep-disordered breathing. *Sleep Medicine*. 2011;12(5):489-496. doi:10.1016/j.sleep.2010.11.010
107. Blunden S, Lushington K, Kennedy D. Cognitive and behavioural performance in children with sleep-related obstructive breathing disorders. *Sleep Medicine Reviews*. 2001;5(6):447-461. doi:10.1053/smrv.2001.0165
108. Chervin RD, Archbold KH, Dillon JE, et al. Inattention, hyperactivity, and symptoms of sleep-disordered breathing. *Pediatrics*. 2002;109(3):449-456. doi:10.1542/peds.109.3.449
109. Chervin RD, Ruzicka DL, Giordani BJ, et al. Sleep-disordered breathing, behavior, and cognition in children before and after adenotonsillectomy. *Pediatrics*. 2006;117(4):e769-78. doi:10.1542/peds.2005-1837
110. Dillon JE, Blunden S, Ruzicka DL, et al. DSM-IV diagnoses and obstructive sleep apnea in children before and 1 year after adenotonsillectomy. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 2007;46(11):1425-1436. doi:10.1097/chi.0b013e31814b8eb2
111. Gottlieb DJ, Vezina RM, Chase C, et al. Symptoms of sleep-disordered breathing in 5-year-old children are associated with sleepiness and problem behaviors. *Pediatrics*. 2003;112(4):870-877. doi:10.1542/peds.112.4.870
112. Jackman AR, Biggs SN, Walter LM, et al. Sleep-disordered breathing in preschool children is associated with behavioral, but not cognitive, impairments. *Sleep Medicine*. 2012;13(6):621-631. doi:10.1016/j.sleep.2012.01.013
113. Xanthopoulos MS, Gallagher PR, Berkowitz RI, Radcliffe J, Bradford R, Marcus CL. Neurobehavioral functioning in adolescents with and without obesity and obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2015;38(3):401-410. doi:10.5665/sleep.4498
114. Beebe DW, Ris MD, Kramer ME, Long E, Amin R. The association between sleep disordered breathing, academic grades, and cognitive and behavioral functioning among overweight subjects during middle to late childhood. *Sleep*. 2010;33(11):1447-1456. doi:10.1093/sleep/33.11.1447

115. Lewin DS, Rosen RC, England SJ, Dahl RE. Preliminary evidence of behavioral and cognitive sequelae of obstructive sleep apnea in children. *Sleep Medicine*. 2002;3(1):5-13. doi:10.1016/s1389-9457(01)00070-3
116. Yilmaz E, Sedky K, Bennett DS. The relationship between depressive symptoms and obstructive sleep apnea in pediatric populations: a meta-analysis. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2013;9(11):1213-1220. doi:10.5664/jcsm.3178
117. Perfect MM, Archbold K, Goodwin JL, Levine-Donnerstein D, Quan SF. Risk of behavioral and adaptive functioning difficulties in youth with previous and current sleep disordered breathing. *Sleep*. 2013;36(4):517-525B. doi:10.5665/sleep.2536
118. Marcus CL, Radcliffe J, Konstantinopoulou S, et al. Effects of positive airway pressure therapy on neurobehavioral outcomes in children with obstructive sleep apnea. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2012;185(9):998-1003. doi:10.1164/rccm.201112-2167OC
119. Stewart MG, Friedman EM, Sulek M, et al. Quality of life and health status in pediatric tonsil and adenoid disease. *Archives of Otolaryngology--Head and Neck Surgery*. 2000;126(1):45-48. doi:10.1001/archotol.126.1.45
120. Rosen CL, Palermo TM, Larkin EK, Redline S. Health-related quality of life and sleep-disordered breathing in children. *Sleep*. 2002;25(6):657-666.
121. Georgalas C, Tolley N, Kanagalingam J. Measuring quality of life in children with adenotonsillar disease with the Child Health Questionnaire: a first U.K. study. *The Laryngoscope*. 2004;114(10):1849-1855. doi:10.1097/00005537-200410000-00032
122. Goldstein NA, Fatima M, Campbell TF, Rosenfeld RM. Child behavior and quality of life before and after tonsillectomy and adenoidectomy. *Archives of Otolaryngology--Head and Neck Surgery*. 2002;128(7):770-775. doi:10.1001/archotol.128.7.770
123. Sohn H, Rosenfeld RM. Evaluation of sleep-disordered breathing in children. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery*. 2003;128(3):344-352. doi:10.1067/mhn.2003.4
124. Mitchell RB, Kelly J, Call E, Yao N. Long-term changes in quality of life after surgery for pediatric obstructive sleep apnea. *Archives of Otolaryngology--Head and Neck Surgery*. 2004;130(4):409-412. doi:10.1001/archotol.130.4.409
125. Mitchell RB, Kelly J. Quality of life after adenotonsillectomy for SDB in children. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery*. 2005;133(4):569-572. doi:10.1016/j.otohns.2005.05.040
126. Tran KD, Nguyen CD, Weedon J, Goldstein NA. Child behavior and quality of life in pediatric obstructive sleep apnea. *Archives of Otolaryngology--Head and Neck Surgery*. 2005;131(1):52-57. doi:10.1001/archotol.131.1.52
127. Fehm J, Nerfeldt P, Browaldh N, Friberg D. Effectiveness of adenotonsillectomy vs watchful waiting in young children with mild to moderate obstructive sleep apnea: A randomized clinical trial. *JAMA Otolaryngology--Head & Neck Surgery*. 2020;146(7):647-654. doi:10.1001/jamaoto.2020.0869

128. Sousa Caixeta JA, Silva Sampaio JC, Costa VV, et al. Long-term impact of adenotonsillectomy on the quality of life of children with sleep-disordered breathing. *International Archives of Otorhinolaryngology*. 2021;25(1):123-128. doi:10.1055/s-0040-1709195
129. Gonçalves LP v, Costa Filho JP, Araújo MFDS, Toledo OA. Quality of life of children with sleep-disordered breathing after rapid maxillary expansion: assessment by Osa-18. *Revista Gaúcha de Odontologia*. 2013;61(2):235-243.
130. Katyal V, Pamula Y, Daynes CN, et al. Craniofacial and upper airway morphology in pediatric sleep-disordered breathing and changes in quality of life with rapid maxillary expansion. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 2013;144(6):860-871. doi:10.1016/j.ajodo.2013.08.015
131. Pithon MM, Marañón-Vásquez GA, da Silva LP, et al. Effect of treatment of transverse maxillary deficiency using rapid palatal expansion on oral health-related quality of life in children: A randomized controlled trial. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 2021;(Online ahead of print). doi:10.1016/j.ajodo.2021.08.015
132. Volsky PG, Woughter MA, Beydoun HA, Derkay CS, Baldassari CM. Adenotonsillectomy vs observation for management of mild obstructive sleep apnea in children. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery*. 2014;150(1):126-132. doi:10.1177/0194599813509780
133. Aurora RN, Zak RS, Karippot A, et al. Practice parameters for the respiratory indications for polysomnography in children. *Sleep*. 2011;34(3):379-388. doi:10.1093/sleep/34.3.379
134. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, et al. Clinical practice guideline for diagnostic testing for adult obstructive sleep apnea: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2017;13(3):479-504. doi:10.5664/jcsm.6506
135. Scalzitti N, Hansen S, Maturo S, Lospinoso J, O'Connor P. Comparison of home sleep apnea testing versus laboratory polysomnography for the diagnosis of obstructive sleep apnea in children. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2017;100:44-51. doi:10.1016/j.ijporl.2017.06.013
136. Suzuki M, Furukawa T, Sugimoto A, Kotani R, Hosogaya R. Comparison of diagnostic reliability of out-of-center sleep tests for obstructive sleep apnea between adults and children. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2017;94:54-58. doi:10.1016/j.ijporl.2017.01.015
137. Ioan I, Weick D, Schweitzer C, Guyon A, Coutier L, Franco P. Feasibility of parent-attended ambulatory polysomnography in children with suspected obstructive sleep apnea. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2020;16(7):1013-1019. doi:10.5664/jcsm.8372
138. Bhattacharjee R. Ready for primetime? Home sleep apnea tests for children. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2019;15(05):685-686. doi:10.5664/jcsm.7748

139. Pesonen AK, Kuula L. The validity of a new consumer-targeted wrist device in sleep measurement: An overnight comparison against polysomnography in children and adolescents. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2018;14(4):585-591. doi:10.5664/jcsm.7050
140. Setty AR. Underestimation of sleep apnea with home sleep apnea testing compared to in-laboratory sleep testing. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2017;13(4):531-532. doi:10.5664/jcsm.6534
141. Marcus CL, Traylor J, Biggs SN, et al. Feasibility of comprehensive, unattended ambulatory polysomnography in school-aged children. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2014;10(8):913-918. doi:10.5664/jcsm.3970
142. Ocejja E, Rodríguez P, Jurado MJ, et al. Validity and cost-effectiveness of pediatric home respiratory polygraphy for the diagnosis of obstructive sleep apnea in children: Rationale, study design, and methodology. *Methods and Protocols*. 2021;4(9):1-14. doi:10.3390/mps401
143. Certal V, Camacho M, Winck JC, Capasso R, Azevedo I, Costa-Pereira A. Unattended sleep studies in pediatric OSA: A systematic review and meta-Analysis. *The Laryngoscope*. 2015;125(1):255-262. doi:10.1002/lary.24662
144. Kirk V, Baughn J, D'Andrea L, et al. American Academy of Sleep Medicine Position Paper for the Use of a Home Sleep Apnea Test for the Diagnosis of OSA in Children. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2017;13(10):1199-1203. doi:10.5664/jcsm.6772
145. Isaiah A, Pereira KD, Das G. Polysomnography and treatment-related outcomes of childhood sleep apnea. *Pediatrics*. 2019;144(4):1-11. doi:10.1542/peds.2019-1097
146. Durán-Cantolla J, Puertas-Cuesta FJ, Pin-Arboledas G, Santa María Cano J. Consenso Nacional sobre el síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHS). *Archivos de Bronconeumología*. 2005;41(4):1-110. <http://www.elsevier.es/es-revista-archivos-bronconeumologia-6-articulo-consenso-nacional-sobre-el-sindrome-13084320?referer=buscador>
147. Luz Alonso-Álvarez M, Canet T, Cubell-Alarco M, et al. Documento de consenso del síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño en niños (versión completa). *Archivos de Bronconeumología*. 2011;47(Supl 5):2-18. doi:10.1016/S0300-2896(11)70026-6
148. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan S. *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications*. 1st ed. (American Academy of Sleep Medicine, ed.). American Academy of Sleep Medicine; 2007.
149. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: Update of the 2007 AASM manual for the scoring of sleep and associated events. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2012;8(5):597-619. doi:10.5664/jcsm.2172
150. Nixon GM, Hyde M, Biggs SN, Walter LM, Horne RSC, Davey MJ. The impact of recent changes to the respiratory scoring rules in pediatrics. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2014;10(11):1217-1221. doi:10.5664/jcsm.4206

151. Ruehland WR, Rochford PD, O'Donoghue FJ, Pierce RJ, Singh P, Thornton AT. The new AASM criteria for scoring hypopneas: Impact on the apnea hypopnea index. *Sleep*. 2009;32(2):150-157. doi:10.1093/sleep/32.2.150
152. Duce B, Milosavljevic J, Hukins C. The 2012 AASM respiratory event criteria increase the incidence of hypopneas in an adult sleep center population. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2015;11(12):1425-1431. doi:10.5664/jcsm.5280
153. Redline S, Kapur VK, Sanders MH, et al. Effects of varying approaches for identifying respiratory disturbances on sleep apnea assessment. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2000;161(2):369-374. doi:10.1164/ajrccm.161.2.9904031
154. Katz ES, Greene MG, Carson KA, et al. Night-to-night variability of polysomnography in children with suspected obstructive sleep apnea. *Journal of Pediatrics*. 2002;140(5):589-594. doi:10.1067/mpd.2002.123290
155. Li AM, Yun KW, Cheung A, et al. Is a 2-night polysomnographic study necessary in childhood sleep-related disordered breathing? *Chest*. 2004;126(5):1467-1472. doi:10.1378/chest.126.5.1467
156. Scholle S, Scholle HC, Kemper A, et al. First night effect in children and adolescents undergoing polysomnography for sleep-disordered breathing. *Clinical Neurophysiology*. 2003;114(11):2138-2145. doi:10.1016/S1388-2457(03)00209-8
157. Verhulst SL, Schrauwen N, de Backer WA, Desager KN. First night effect for polysomnographic data in children and adolescents with suspected sleep disordered breathing. *Archives of Disease in Childhood*. 2006;91(3):233-237. doi:10.1136/adc.2005.085365
158. Goodwin JL, Enright PL, Kaemingk KL, et al. Feasibility of using unattended polysomnography in children for research-report of the tucson children's assessment of sleep apnea study (TuCASA). *Sleep*. 2001;24(8):937-944. doi:10.1093/sleep/24.8.937
159. Ørntoft M, Andersen IG, Homøe P. Night-to-night variability in respiratory parameters in children and adolescents examined for obstructive sleep apnea. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2020;137. doi:10.1016/j.ijporl.2020.110206
160. Wise MS, Nichols CD, Grigg-Damberger MM, et al. Executive summary of respiratory indications for polysomnography in children: An evidence-based review. *Sleep*. 2011;34(3):389-398. doi:10.1093/sleep/34.3.389
161. Crowell DH, Brooks LJ, Colton T, et al. Infant polysomnography: Reliability. *Sleep*. 1997;20(7):553-560. doi:10.1093/sleep/20.7.553
162. Spruyt K, Gozal D. Pediatric sleep questionnaires as diagnostic or epidemiological tools: A review of currently available instruments. *Sleep Medicine Reviews*. 2011;15(1):19-32. doi:10.1016/j.smrv.2010.07.005
163. Patel AP, Meghji S, Phillips JS. Accuracy of clinical scoring tools for the diagnosis of pediatric obstructive sleep apnea. *The Laryngoscope*. 2020;130(4):1034-1043. doi:10.1002/lary.28146

164. Brouillette R, Hanson D, David R, et al. A diagnostic approach to suspected obstructive sleep apnea in children. *The Journal of Pediatrics*. 1984;105(1):10-14. doi:10.1016/S0022-3476(84)80348-0
165. Chervin RD, Weatherly RA, Garetz SL, et al. Pediatric Sleep Questionnaire: prediction of sleep apnea and outcomes. *Archives of Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. 2007;133(3):216-222. doi:10.1001/archotol.133.3.216
166. Spruyt K, Gozal D. Screening of Pediatric Sleep-Disordered Breathing: : a proposed unbiased discriminative set of questions using clinical severity scales. *Chest*. 2012;142(6):1508-1515. doi:10.1378/chest.11-3164
167. Franco RA, Rosenfeld RM, Rao M. Quality of life for children with obstructive sleep apnea. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery*. 2000;123(1):9-16. doi:10.1067/mhn.2000.105254
168. Alsubie HS, BaHammam AS. Obstructive sleep apnoea: Children are not little adults. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2017;21:72-79. doi:10.1016/j.prrv.2016.02.003
169. Peppard PE. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA*. 2000;284(23):3015-3021. doi:10.1001/jama.284.23.3015
170. Redline S, Schluchter MD, Larkin EK, Tishler P v. Predictors of longitudinal change in sleep-disordered breathing in a nonclinic population. *Sleep*. 2003;26(6):703-709. doi:10.1093/sleep/26.6.703
171. Sahlman J, Pukkila M, Seppä J, Tuomilehto H. Evolution of mild obstructive sleep apnea after different treatments. *The Laryngoscope*. 2007;117(6):1107-1111. doi:10.1097/MLG.0b013e3180514d08
172. Leppänen T, Töyräs J, Mervaala E, Penzel T, Kulkas A. Severity of individual obstruction events increases with age in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Medicine*. 2017;37:32-37. doi:10.1016/j.sleep.2017.06.004
173. Gozal D, Tan HL, Kheirandish-Gozal L. Treatment of obstructive sleep apnea in children: Handling the unknown with precision. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(3):888. doi:10.3390/jcm9030888
174. Cullen KA, Hall MJ, Golosinskiy A. Ambulatory surgery in the United States, 2006. *National Health Statistics Reports*. 2009;(11):1-25.
175. Venekamp RP, Hearne BJ, Chandrasekharan D, Blackshaw H, Lim J, Schilder AG. Tonsillectomy or adenotonsillectomy versus non-surgical management for obstructive sleep-disordered breathing in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015;23(6):388-390. doi:10.1002/14651858.CD011165.pub2
176. Roche J, Isacco L, Masurier J, et al. Are obstructive sleep apnea and sleep improved in response to multidisciplinary weight loss interventions in youth with obesity? A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Obesity*. 2020;44(4):753-770. doi:10.1038/s41366-019-0497-7

177. Mediano O, González Mangado N, Montserrat JM, et al. Documento internacional de consenso sobre apnea obstructiva del sueño. *Archivos de Bronconeumología*. 2021;(Epub ahead of print). doi:10.1016/j.arbres.2021.03.017
178. Nixon GM, Mihai R, Verginis N, Davey MJ. Patterns of continuous positive airway pressure adherence during the first 3 months of treatment in children. *Journal of Pediatrics*. 2011;159(5):802-807. doi:10.1016/j.jpeds.2011.04.013
179. Hawkins SMM, Jensen EL, Simon SL, Friedman NR. Correlates of pediatric CPAP adherence. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2016;12(6):879-884. doi:10.5664/jcsm.5892
180. Rana M, August J, Levi J, Parsi G, Motro M, DeBassio W. Alternative approaches to adenotonsillectomy and continuous positive airway pressure (CPAP) for the management of pediatric obstructive sleep apnea (OSA): A review. *Sleep Disorders*. 2020;2020:1-11. doi:10.1155/2020/7987208
181. Xanthopoulos MS, Kim JY, Blechner M, et al. Self-efficacy and short-term adherence to continuous positive airway pressure treatment in children. *Sleep*. 2017;40(7). doi:10.1093/sleep/zsx096
182. Kuhle S, Hoffmann DU, Mitra S, Urschitz MS. Anti-inflammatory medications for obstructive sleep apnoea in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020;2020(1). doi:10.1002/14651858.CD007074.pub3
183. Alpern MC, Yurosko JJ. Rapid palatal expansion in adults with and without surgery. *The Angle Orthodontist*. 1987;57(3):245-263. doi:10.1043/0003-3219(1987)057<0245:RPEIA>2.0.CO;2
184. Cistulli PA, Palmisano RG, Poole MD. Treatment of obstructive sleep apnea syndrome by rapid maxillary expansion. *Sleep*. 1998;21(8):831-835. doi:10.1093/sleep/21.8.831
185. Brunetto DP, Sant'Anna EF, Machado AW, Moon W. Non-surgical treatment of transverse deficiency in adults using microimplant-assisted rapid palatal expansion (MARPE). *Dental Press Journal of Orthodontics*. 2017;22(1):110-125. doi:10.1590/2177-6709.22.1.110-125.sar
186. Liu P, Chen H, Shi X, Guo J. Conservative treatment of a young adult patient with a moderate skeletal Class III malocclusion by applying the temporary anchorage devices and the surgically assisted rapid palatal expansion. *Clinical Case Reports*. 2017;5(12):2003-2011. doi:10.1002/ccr3.1245
187. Angell E. Treatment of irregularities of the permanent adult teeth. *Dental Cosmos*. 1860;1:540-544.
188. Haas A. Rapid palatal expansion of the maxillary dental arch and nasal cavity by opening the midpalatal suture. *The Angle Orthodontist*. 1961;31:73-90.
189. Ugolini A, Agostino P, Silvestrini-Biavati A, Harrison JE, Batista KB. Orthodontic treatment for posterior crossbites. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2021;2021(12). doi:10.1002/14651858.CD000979.pub3

190. Moyers R. Standards of human occlusal development . In: *Craniofacial Growth Series*. University of Michigan; 1976.
191. Worms FW, Speidel TM, Isaacson RJ, Meskin LH. Pont's Index and dental arch form. *The Journal of the American Dental Association*. 1972;85(4):876-881. doi:10.14219/jada.archive.1972.0430
192. Nimkarn Y, Miles PG, O'Reilly MT, Weyant RJ. The validity of maxillary expansion indices. *The Angle orthodontist*. 1995;65(5):321-326. doi:10.1043/0003-3219(1995)065<0321:TVOMEI>2.0.CO;2
193. Tsuiki S, Maeda K, Inoue Y. Rapid maxillary expansion for obstructive sleep apnea: A lemon for lemonade? *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2014;10(2):233. doi:10.5664/jcsm.3464
194. Grabowski R, Stahl F, Gaebel M, Kundt G. Zusammenhang von Okklusionsbefunden und orofazialen myofunktionellem Status im Milch- und frühen Wechselgebiss: Teil I: Häufigkeit von Gebissanomalien. *Journal of Orofacial Orthopedics*. 2007;68(1):26-37. doi:10.1007/s00056-007-1606-0
195. Grippaudo C, Pantanali F, Paolantonio EG, et al. Prevalence of malocclusion in Italian schoolchildren and orthodontic treatment need. *European Journal of Paediatric Dentistry*. 2014;14(4):314-318.
196. Carvalho AC, Paiva SM, Scarpelli AC, Viegas CM, Ferreira FM, Pordeus IA. Prevalence of malocclusion in primary dentition in a population-based sample of Brazilian preschool children. *European Journal of Paediatric Dentistry*. 2011;12(2):107-111.
197. Gois EG, Vale MP, Paiva SM, Abreu MH, Serra-Negra JM, Pordeus IA. Incidence of malocclusion between primary and mixed dentitions among Brazilian children: A 5-year longitudinal study. *The Angle Orthodontist*. 2012;82(3):495-500. doi:10.2319/033011-230.1
198. Galeotti A, Festa P, Viarani V, et al. Prevalence of malocclusion in children with obstructive sleep apnoea. *Orthodontics and Craniofacial Research*. 2018;21(4):242-247. doi:10.1111/ocr.12242
199. Pirila-Parkkinen K, Pirttiniemi P, Nieminen P, Tolonen U, Peltari U, Löppönen H. Dental arch morphology in children with sleep-disordered breathing. *European Journal of Orthodontics*. 2009;31(2):160-167. doi:10.1093/ejo/cjn061
200. Esteller Moré E, Pons Calabuig N, Romero Vilariño E, et al. Alteraciones del desarrollo dentofacial en los trastornos respiratorios del sueño infantil. *Acta Otorrinolaringologica Espanola*. 2011;62(2):132-139. doi:10.1016/j.otorri.2010.10.007
201. Zucconi M, Caprioglio A, Calori G, et al. Craniofacial modifications in children with habitual snoring and obstructive sleep apnoea: A case-control study. *European Respiratory Journal*. 1999;13(2):411-417. doi:10.1183/09031936.99.13241199
202. Lagravère MO, Heo G, Major PW, Flores-Mir C. Maxillary expansion: Meta-analysis of immediate changes with rapid maxillary expansion treatment. *Journal of the*

- American Dental Association*. 2006;137(1):44-53.
doi:10.14219/jada.archive.2006.0020
203. Giudice A lo, Spinuzza P, Rustico L, Messina G, Nucera R. Short-term treatment effects produced by rapid maxillary expansion evaluated with computed tomography: A systematic review with meta-analysis. *Korean Journal of Orthodontics*. 2020;50(5):314-323. doi:10.4041/kjod.2020.50.5.314
 204. Lagravère MO, Major PW, Flores-Mir C, Orth C. Long-term dental arch changes after rapid maxillary expansion treatment: A systematic review. *The Angle Orthodontist*. 2005;75(2):155-161. doi:10.1002/9781119289999.oth25
 205. Srivastava SC, Mahida K, Agarwal C, Chavda RM, Patel HA. Longitudinal stability of rapid and slow maxillary expansion: A systematic review. *Journal of Contemporary Dental Practice*. 2020;21(9):1068-1072. doi:10.5005/jp-journals-10024-2932
 206. Lagravère MO, Major PW, Flores-Mir C. Long-term skeletal changes with rapid maxillary expansion: a systematic review. *The Angle orthodontist*. 2005;75(6):1046-1052. doi:10.1043/0003-3219(2005)75[1046:LSCWRM]2.0.CO;2
 207. Lagravère MO, Major PW, Flores-Mir C. Long-term dental arch changes after rapid maxillary expansion treatment: a systematic review. *The Angle orthodontist*. 2005;75(2):155-161. doi:10.1043/0003-3219(2005)075<0151:LDACAR>2.0.CO;2
 208. Baratieri C, Alves M, de Souza MMG, de Souza Araújo MT, Maia LC. Does rapid maxillary expansion have long-term effects on airway dimensions and breathing? *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 2011;140(2):146-156. doi:10.1016/j.ajodo.2011.02.019
 209. Bondemark L, Holm AK, Hansen K, et al. Long-term stability of orthodontic treatment and patient satisfaction. A systematic review. *The Angle orthodontist*. 2007;77(1):181-191. doi:10.2319/011006-16R.1
 210. Buck LM, Dalci O, Ali Darendeliler M, Papageorgiou SN, Papadopoulou AK. Volumetric upper airway changes after rapid maxillary expansion: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Orthodontics*. 2017;39(5):463-473. doi:10.1093/ejo/cjw048
 211. Bucci R, Montanaro D, Rongo R, Valletta R, Michelotti A, D'Antò V. Effects of maxillary expansion on the upper airways: Evidence from systematic reviews and meta-analyses. *Journal of Oral Rehabilitation*. 2019;46(4):377-387. doi:10.1111/joor.12766
 212. Niu X, di Carlo G, Cornelis MA, Cattaneo PM. Three-dimensional analyses of short- and long-term effects of rapid maxillary expansion on nasal cavity and upper airway: A systematic review and meta-analysis. *Orthodontics and Craniofacial Research*. 2020;23(3):250-276. doi:10.1111/ocr.12378
 213. Gordon JM, Rosenblatta M, Witmans M, et al. Rapid palatal expansion effects on nasal airway dimensions as measured by acoustic rhinometry. *The Angle Orthodontist*. 2009;79(5):1000-1007. doi:10.2319/082108-441.1

214. Calvo-Henriquez C, Capasso R, Chiesa-Estomba C, et al. The role of pediatric maxillary expansion on nasal breathing. A systematic review and metanalysis. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2020;135(March):110139. doi:10.1016/j.ijporl.2020.110139
215. Ozbek MM, Toygar Memikoglu UT, Altug-Atac AT, Lowe AA. Stability of maxillary expansion and tongue posture. *The Angle Orthodontist*. 2008;79(2):214-220. doi:10.2319/010908-12.1
216. Iwasaki T, Saitoh I, Takemoto Y, et al. Tongue posture improvement and pharyngeal airway enlargement as secondary effects of rapid maxillary expansion: A cone-beam computed tomography study. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 2013;143(2):235-245. doi:10.1016/j.ajodo.2012.09.014
217. Babacan H, Sokucu O, Doruk C, Ay S. Rapid maxillary expansion and surgically assisted rapid maxillary expansion effects on nasal volume. *The Angle orthodontist*. 2006;76(1):66-71. doi:10.1043/0003-3219(2006)076[0066:RMEASA]2.0.CO;2
218. Oliveira De Felipe NL, da Silveira AC, Viana G, Kusnoto B, Smith B, Evans CA. Relationship between rapid maxillary expansion and nasal cavity size and airway resistance: short- and long-term effects. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 2008;134(3):370-382. doi:10.1016/j.ajodo.2006.10.034
219. Sökücü O, Doruk C, Uysal OI. Comparison of the effects of RME and fan-type RME on nasal airway by using acoustic rhinometry. *The Angle orthodontist*. 2010;80(5):870-875. doi:10.2319/120309-694.1
220. Cappellette M, Cruz OLM, Carlini D, Weckx LL, Pignatari SSN. Evaluation of nasal capacity before and after rapid maxillary expansion. *American Journal of Rhinology*. 2008;22(1):74-77. doi:10.2500/ajr.2008.22.3130
221. Cordasco G, Nucera R, Fastuca R, et al. Effects of orthopedic maxillary expansion on nasal cavity size in growing subjects: a low dose computer tomography clinical trial. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2012;76(11):1547-1551. doi:10.1016/j.ijporl.2012.07.008
222. Görgülü S, Gokce SM, Olmez H, Sagdic D, Ors F. Nasal cavity volume changes after rapid maxillary expansion in adolescents evaluated with 3-dimensional simulation and modeling programs. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 2011;140(5):633-640. doi:10.1016/j.ajodo.2010.12.020
223. Haralambidis A, Ari-Demirkaya A, Acar A, Küçükkeleş N, Ateş M, Ozkaya S. Morphologic changes of the nasal cavity induced by rapid maxillary expansion: a study on 3-dimensional computed tomography models. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 2009;136(6):815-821. doi:10.1016/j.ajodo.2008.03.020
224. Palaisa J, Ngan P, Martin C, Razmus T. Use of conventional tomography to evaluate changes in the nasal cavity with rapid palatal expansion. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 2007;132(4):458-466. doi:10.1016/j.ajodo.2005.10.025

225. Smith T, Ghoneima A, Stewart K, et al. Three-dimensional computed tomography analysis of airway volume changes after rapid maxillary expansion. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 2012;141(5):618-626. doi:10.1016/j.ajodo.2011.12.017
226. Zeng J, Gao X. A prospective CBCT study of upper airway changes after rapid maxillary expansion. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2013;77(11):1805-1810. doi:10.1016/j.ijporl.2013.07.028
227. Doruk C, Sökücü O, Biçakçi AA, Yılmaz U, Taş F. Comparison of nasal volume changes during rapid maxillary expansion using acoustic rhinometry and computed tomography. *European Journal of Orthodontics*. 2007;29(3):251-255. doi:10.1093/ejo/cjl069
228. Kabalan O, Gordon J, Heo G, Lagravère MO. Nasal airway changes in bone-borne and tooth-borne rapid maxillary expansion treatments. *International Orthodontics*. 2015;13(1):1-15. doi:10.1016/j.ortho.2014.12.011
229. Almuzian M, Ju X, Almukhtar A, Ayoub A, Al-Muzian L, McDonald JP. Does rapid maxillary expansion affect nasopharyngeal airway? A prospective Cone Beam Computerised Tomography (CBCT) based study. *The Surgeon*. 2018;16(1):1-11. doi:10.1016/j.surge.2015.12.006
230. Li L, Qi S, Wang H, Ren S, Ban J. [Cone-beam CT evaluation of nasomaxillary complex and upper airway following rapid maxillary expansion]. *Zhonghua kou qiang yi xue za zhi = Zhonghua kouqiang yixue zazhi = Chinese journal of stomatology*. 2015;50(7):403-407.
231. Pangrazio-Kulbersh V, Wine P, Haughey M, Pajtas B, Kaczynski R. Cone beam computed tomography evaluation of changes in the naso-maxillary complex associated with two types of maxillary expanders. *The Angle orthodontist*. 2012;82(3):448-457. doi:10.2319/072211-464.1
232. Azaredo F. Avaliação tridimensional das vias aéreas orofaríngeas em pacientes com e sem fissura labio-palatina submetidos a expansão maxilar. Published online 2014.
233. Darsey DM, English JD, Kau CH, Ellis RK, Akyalcin S. Does hyrax expansion therapy affect maxillary sinus volume? A cone-beam computed tomography report. *Imaging Science in Dentistry*. 2012;42(2):83-88. doi:10.5624/isd.2012.42.2.83
234. Chang Y, Koenig LJ, Pruszyński JE, Bradley TG, Bosio JA, Liu D. Dimensional changes of upper airway after rapid maxillary expansion: a prospective cone-beam computed tomography study. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 2013;143(4):462-470. doi:10.1016/j.ajodo.2012.11.019
235. Hershey HG, Stewart BL, Warren DW. Changes in nasal airway resistance associated with rapid maxillary expansion. *American Journal of Orthodontics*. 1976;69(3):274-284. doi:10.1016/0002-9416(76)90076-2
236. White BC, Woodside DG, Cole P. The effect of rapid maxillary expansion on nasal airway resistance. *The Journal of Otolaryngology*. 1989;18(4):137-143.

237. Monini S, Malagola C, Villa MP, et al. Rapid maxillary expansion for the treatment of nasal obstruction in children younger than 12 years. *Archives of Otolaryngology--Head and Neck Surgery*. 2009;135(1):22-27. doi:10.1001/archoto.2008.521
238. Halicioglu K, Kilic N, Yavuz I, Aktan B. Effects of rapid maxillary expansion with a memory palatal split screw on the morphology of the maxillary dental arch and nasal airway resistance. *The European Journal of Orthodontics*. 2010;32(6):716-720. doi:10.1093/ejo/cjp164
239. di Vece L, Doldo T, Faleri G, et al. Rhinofibrosopic and rhinomanometric evaluation of patients with maxillary contraction treated with rapid maxillary expansion. A prospective pilot study. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*. 2018;42(1):27-31. doi:10.17796/1053-4628-42.1.5
240. Bazargani F, Magnuson A, Ludwig B. Effects on nasal airflow and resistance using two different RME appliances: a randomized controlled trial. *European Journal of Orthodontics*. 2018;40(3):281-284. doi:10.1093/ejo/cjx081
241. Compadretti GC, Tasca I, Bonetti GA. Nasal airway measurements in children treated by rapid maxillary expansion. *American Journal of Rhinology*. 2006;20(4):385-393. doi:10.2500/ajr.2006.20.2881
242. Ottaviano G, Maculan P, Borghetto G, et al. Nasal function before and after rapid maxillary expansion in children: A randomized, prospective, controlled study. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2018;115(September):133-138. doi:10.1016/j.ijporl.2018.09.029
243. Matsumoto MAN, Itikawa CE, Pereira Valera FC, Faria G, Anselmo-Lima WT. Long-Term Effects of Rapid Maxillary Expansion on Nasal Area and Nasal Airway Resistance. *American Journal of Rhinology & Allergy*. 2010;24(2):161-165. doi:10.2500/ajra.2010.24.3440
244. Langer MRE, Itikawa CE, Pereira Valera FC, Matsumoto MAN, Anselmo-Lima WT. Does rapid maxillary expansion increase nasopharyngeal space and improve nasal airway resistance? *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2011;75(1):122-125. doi:10.1016/j.ijporl.2010.10.023
245. Zuccati G, Clauser C, Giorgetti R. Randomized clinical trials in orthodontics: Reality, dream, or nightmare? *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 2009;136(5):634-637. doi:10.1016/j.ajodo.2009.06.001
246. Linder-Aronson S, Lindgren J. The skeletal and dental effects of rapid maxillary expansion. *British Journal of Orthodontics*. 1979;6(1):25-29. doi:10.1179/bjo.6.1.25
247. Bear SE, Priest JH. Sleep apnea syndrome: correction with surgical advancement of the mandible. *Journal of Oral Surgery*. 1980;38(7):543-549.
248. Powell N, Guilleminault C, Riley R, Smith L. Mandibular advancement and obstructive sleep apnea syndrome. *Bulletin Europeen de Physiopathologie Respiratoire*. 1983;19(6):607-610.
249. Riley RW, Powell NB, Guilleminault C, Nino-Murcia G. Maxillary, mandibular, and hyoid advancement: an alternative to tracheostomy in obstructive sleep apnea

- syndrome. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery*. 1986;94(5):584-588. doi:10.1177/019459988609400509
250. Riley RW, Powell NB, Guilleminault C. Maxillofacial surgery and obstructive sleep apnea: a review of 80 patients. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery*. 1989;101(3):353-361. doi:10.1177/019459988910100309
 251. Hochban W, Conradt R, Brandenburg U, Heitmann J, Peter JH. Surgical maxillofacial treatment of obstructive sleep apnea. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 1997;99(3):619-626. doi:10.1097/00006534-199703000-00002
 252. Riley RW, Powell NB, Guilleminault C. Obstructive sleep apnea syndrome: a review of 306 consecutively treated surgical patients. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery*. 1993;108(2):117-125. doi:10.1177/019459989310800203
 253. Waite PD, Wooten V, Lachner J, Guyette RF. Maxillomandibular advancement surgery in 23 patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 1989;47(12):1256-1261. doi:10.1016/0278-2391(89)90719-2
 254. Li KK, Riley RW, Powell NB, Guilleminault C. Maxillomandibular advancement for persistent obstructive sleep apnea after phase I surgery in patients without maxillomandibular deficiency. *The Laryngoscope*. 2000;110(10 Pt 1):1684-1688. doi:10.1097/00005537-200010000-00021
 255. Guilleminault C, Monteyrol PJ, Huynh NT, Pirelli P, Quo S, Li K. Adenotonsillectomy and rapid maxillary distraction in pre-pubertal children, a pilot study. *Sleep and Breathing*. 2011;15(2):173-177. doi:10.1007/s11325-010-0419-3
 256. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *The British Medical Journal*. 2021;372. doi:10.1136/bmj.n71
 257. Lafuente-Ibáñez de Mendoza I, Aguirre-Urizar J, Fernández-Barriales M. Rapid Maxillary Expansion versus time in pediatric Obstructive Sleep Apnea: a systematic review of controlled trials. PROSPERO 2021 CRD42021249261 Available from: https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?ID=CRD42021249261.
 258. Fernández-Barriales M, Lafuente-Ibáñez de Mendoza I, Alonso-Fernández Pacheco JJ, Aguirre-Urizar JM. Rapid maxillary expansion versus watchful waiting in pediatric OSA: a systematic review. *Sleep Medicine Reviews*. Published online February 2022:101609. doi:10.1016/j.smr.2022.101609
 259. Björk A, Krebs AA, Solow B. A Method for Epidemiological Registration of Malocclusion. *Acta Odontologica Scandinava*. 1964;22(4):27-41.
 260. Moorrees CFA, Grøn AM, Le Bret LM, Yen PKJ, Fröhlich FD. Growth studies of the dentition: A review. *American Journal of Orthodontics*. 1969;55(6):600-616.
 261. Alonso-Álvarez ML, Terán-Santos J, Ordax Carbajo E, et al. Reliability of home respiratory polygraphy for the diagnosis of sleep apnea in children. *Chest*. 2015;147(4):1020-1028. doi:10.1378/chest.14-1959

262. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *British Medical Journal*. 2010;340(mar23 1):c332-c332. doi:10.1136/bmj.c332
263. Mitchell RB, Archer SM, Ishman SL, et al. Clinical practice guideline: Tonsillectomy in children (Update)—Executive Summary. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery (United States)*. 2019;160(2):187-205. doi:10.1177/0194599818807917
264. Akobeng AK. Principles of evidence based medicine. *Archives of Disease in Childhood*. 2005;90(8):837-840. doi:10.1136/adc.2005.071761
265. Ioannidis JP, Haidich AB, Pappa M, et al. Comparison of evidence of treatment effects in randomized and nonrandomized studies. *JAMA*. 2001;286(7):821-830. doi:10.1001/jama.286.7.821
266. Papanikolaou PN, Christidi GD, Ioannidis JPA. Comparison of evidence on harms of medical interventions in randomized and nonrandomized studies. *Canadian Medical Association journal*. 2006;174(5):635-641. doi:10.1503/cmaj.050873
267. Deeks JJ, Dinnes J, D'Amico R, et al. Evaluating non-randomised intervention studies. *Health Technology Assessment*. 2003;7(27):iii-x, 1-173. doi:10.3310/hta7270
268. Jakobsen J. The Necessity of Randomized Clinical Trials. *British Journal of Medicine and Medical Research*. 2013;3(4):1453-1468. doi:10.9734/BJMMR/2013/3208
269. Caprioglio A, Meneghel M, Fastuca R, Zecca PA, Nucera R, Nosetti L. Rapid maxillary expansion in growing patients: Correspondence between 3-dimensional airway changes and polysomnography. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2014;78(1):23-27. doi:10.1016/j.ijporl.2013.10.011
270. Villa MP, Castaldo R, Miano S, et al. Adenotonsillectomy and orthodontic therapy in pediatric obstructive sleep apnea. *Sleep & breathing = Schlaf & Atmung*. 2014;18(3):533-539. doi:10.1007/s11325-013-0915-3
271. Villa MP, Sujanska A, Vitelli O, et al. Use of the sleep clinical record in the follow-up of children with obstructive sleep apnea (OSA) after treatment. *Sleep and Breathing*. 2016;20(1):321-329. doi:10.1007/s11325-015-1287-7
272. Buccheri A, Chinè F, Fratto G, Manzon L. Rapid maxillary expansion in obstructive sleep apnea in young patients: Cardio-respiratory monitoring. *Journal of Clinical Pediatric Dentistry*. 2017;41(4):312-316. doi:10.17796/1053-4628-41.4.312
273. Hoxha S, Kaya-Sezginer E, Bakar-Ates F, Köktürk O, Toygar-Memikoğlu U. Effect of semi-rapid maxillary expansion in children with obstructive sleep apnea syndrome: 5-month follow-up study. *Sleep and Breathing*. 2018;22(4):1053-1061. doi:10.1007/s11325-018-1636-4
274. Villa MP, Rizzoli A, Miano S, Malagola C. Efficacy of rapid maxillary expansion in children with obstructive sleep apnea syndrome: 36 months of follow-up. *Sleep and Breathing*. 2011;15(2):179-184. doi:10.1007/s11325-011-0505-1

275. Marcus CL, Moore RH, Rosen CL, et al. Protocol for: A Randomized Trial of Adenotonsillectomy for Childhood Sleep Apnea. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(25):2366-2376. doi:10.1056/nejmoa1215881
276. Pirelli P, Saponara M, de Rosa C, Fanucci E. Orthodontics and Obstructive Sleep Apnea in Children. *Medical Clinics of North America*. 2010;94(3):517-529. doi:10.1016/j.mcna.2010.02.004
277. Open Science Collaboration. Estimating the reproducibility of psychological science. *Science*. 2015;349(6251). doi:10.1126/science.aac4716
278. Guilleminault C, Quo S, Huynk N, Li K. Orthodontic expansion treatment and adenotonsillectomy in the treatment of obstructive sleep apnea in prepubertal children. *Sleep*. 2008;31(7):953-957.
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L358182476%0Ahttp://www.journalsleep.org/ViewAbstract.aspx?pid=27683%0Ahttp://sfx.umd.edu/hs?sid=EMBASE&issn=01618105&id=doi:&atitle=Orthodontic+expansion+treatment+and+adenotonsille>
279. Guilleminault C, Quo S, Huynk N, Li K. Orthodontic expansion treatment and adenotonsillectomy in the treatment of obstructive sleep apnea in prepubertal children (*Sleep* (2008) 31, 7, (953-957)). *Sleep*. 2010;33(1):8.
280. Guilleminault C. At the Request of the Corresponding (First) Author, the Editors of SLEEP are Retracting the Following Paper and Erratum: *Sleep*. 2010;33(1):8-8. doi:10.1093/sleep/33.1.8
281. Feng X, Chen Y, Cai W, Lie SA, Hellén-Halme K, Shi XQ. Aerodynamic characteristics in upper airways among orthodontic patients and its association with adenoid nasopharyngeal ratios in lateral cephalograms. *BMC Medical Imaging*. 2021;21(1):127. doi:10.1186/s12880-021-00659-4
282. Feres MFN, Hermann JS, Sallum AC, Pignatari SSN. Endoscopic evaluation of Adenoids: Reproducibility analysis of current methods. *Clinical and Experimental Otorhinolaryngology*. 2013;6(1):36-40. doi:10.3342/ceo.2013.6.1.36
283. Lee CH, Hsu WC, Ko JY, Yeh TH, Lin MT, Kang KT. Revision adenoidectomy in children: A meta-analysis. *Rhinology*. 2019;57(6):411-419. doi:10.4193/Rhin19.101
284. Brietzke SE, Kenna M, Katz ES, Mitchell E, Roberson D. Pediatric adenoidectomy: What is the effect of obstructive symptoms on the likelihood of future surgery? *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2006;70(8):1467-1472. doi:10.1016/j.ijporl.2006.03.009
285. Buchinsky FJ, Lowry MA, Isaacson G. Do adenoids regrow after excision? *Otolaryngology--Head and Neck Surgery*. 2000;123(5):576-581. doi:10.1067/mhn.2000.110727
286. Joshua B, Bahar G, Sulkes J, Shpitzer T, Raveh E. Adenoidectomy: long-term follow-up. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery*. 2006;135(4):576-580. doi:10.1016/j.otohns.2006.05.027

287. Blackshaw H, Springford LR, Zhang LY, Wang B, Venekamp RP, Schilder AG. Tonsillectomy versus tonsillotomy for obstructive sleep-disordered breathing in children. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2020;4(4):CD011365. doi:10.1002/14651858.CD011365.pub2
288. Saxby AJ, Chappel CA. Residual adenoid tissue post-curettage: role of nasopharyngoscopy in adenoidectomy. *ANZ Journal of Surgery*. 2009;79(11):809-811. doi:10.1111/j.1445-2197.2009.05106.x
289. Ark N, Kurtaran H, Ugur KS, Yilmaz T, Ozboduroglu AA, Mutlu C. Comparison of adenoidectomy methods: examining with digital palpation vs. visualizing the placement of the curette. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2010;74(6):649-651. doi:10.1016/j.ijporl.2010.03.012
290. Ezzat WF. Role of endoscopic nasal examination in reduction of nasopharyngeal adenoid recurrence rates. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2010;74(4):404-406. doi:10.1016/j.ijporl.2010.01.016
291. Kim SY, Lee WH, Rhee CS, Lee CH, Kim JW. Regrowth of the adenoids after coblation adenoidectomy: Cephalometric analysis. *The Laryngoscope*. 2013;123(10):2567-2572. doi:10.1002/lary.23984
292. Kim MJ, An YS, Chung YS. Do adenoids regrow after adenoidectomy? *Sleep Medicine Research*. 2015;6(1):24-27. doi:doi:10.1067/mhn.2000.110727
293. Lee CH, Chang WH, Ko JY, Yeh TH, Hsu WC, Kang KT. Revision adenoidectomy in children: a population-based cohort study in Taiwan. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2017;274(10):3627-3635. doi:10.1007/s00405-017-4655-z
294. Elhassan HA, Bozkurt G, Emre IE. Revision adenoidectomy in children: residual vs regrowth? *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2018;275(4):1035. doi:10.1007/s00405-017-4850-y
295. Akkari M, Marianowski R, Chalumeau F, et al. French Society of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery (SFORL) guidelines concerning the role of otorhinolaryngologists in the management of paediatric obstructive sleep apnoea syndrome: Follow-up protocol for treated children. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*. 2018;135(6):427-431. doi:10.1016/j.anorl.2018.09.006
296. Waters KA, Chawla J, Harris MA, et al. Cognition after early tonsillectomy for mild OSA. *Pediatrics*. 2020;145(2):e20191450. http://publications.aap.org/pediatrics/article-pdf/145/2/e20191450/1078409/peds_20191450.pdf
297. Beebe DW, Groesz L, Wells C, Nichols A, McGee K. The neuropsychological effects of obstructive sleep apnea: a meta-analysis of norm-referenced and case-controlled data. *Sleep*. 2003;26(3):298-307. doi:10.1093/sleep/26.3.298
298. Quante M, Wang R, Weng J, et al. The effect of adenotonsillectomy for childhood sleep apnea on cardiometabolic measures. *Sleep*. 2015;38(9):1395-1403A. doi:10.5665/sleep.4976

299. Au CT, Chan KCC, Lee DLY, et al. Effect of surgical intervention for mild childhood obstructive sleep apnoea on attention and behavioural outcomes: A randomized controlled study. *Respirology*. 2021;26(7):690-699. doi:10.1111/resp.14050
300. Bandla H, D'Andrea LA. Natural history and management of pediatric obstructive sleep Apnea-emerging concepts. *Sleep*. 2015;38(1):11-12. doi:10.5665/sleep.4314
301. Chervin RD, Ellenberg SS, Hou X, et al. Prognosis for spontaneous resolution of OSA in children. *Chest*. 2015;148(5):1204-1213. doi:10.1378/chest.14-2873
302. Nathanson I. Childhood OSA syndrome patience for your patients is a virtue. *Chest*. 2015;148(5):1129-1130. doi:10.1378/chest.15-1041
303. Kohn JL, Cohen MB, Patel P, Levi JR. Outcomes of children with mild obstructive sleep apnea treated nonsurgically: A retrospective review. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery*. 2019;160(6):1101-1105. doi:10.1177/0194599819829019
304. Baldassari CM. Do Young Children With Nonsevere Obstructive Sleep Apnea Benefit From Adenotonsillectomy? *JAMA Otolaryngology--Head & Neck Surgery*. 2020;146(7):654. doi:10.1001/jamaoto.2020.0878
305. Lagravère MO, Major PW, Flores-Mir C. Long-term skeletal changes with rapid maxillary expansion: a systematic review. *The Angle Orthodontist*. 2005;75(6):1046-1052. doi:10.1043/0003-3219(2005)75[1046:LSCWRM]2.0.CO;2
306. Korn EL, Baumrind S. Transverse development of the human jaws between the ages of 8.5 and 15.5 years, studied longitudinally with use of implants. *Journal of Dental Research*. 1990;69(6):1298-1306. doi:10.1177/00220345900690061501
307. Baccetti T, Franchi L, Cameron CG, McNamara JA. Treatment timing for rapid maxillary expansion. *The Angle Orthodontist*. 2001;71(5):343-350. doi:10.1043/0003-3219(2001)071<0343:TFRME>2.0.CO;2
308. Sandstrom RA, Klapper L, Papaconstantinou S. Expansion of the lower arch concurrent with rapid maxillary expansion. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 1988;94(4):296-302. doi:10.1016/0889-5406(88)90054-6
309. Gryson JA. Changes in mandibular interdental distance concurrent with rapid maxillary expansion. *The Angle Orthodontist*. 1977;47(3):186-192. doi:10.1043/0003-3219(1977)047<0186:CIMIDC>2.0.CO;2
310. Marino A, Nota A, Caruso S, Gatto R, Malagola C, Tecco S. Obstructive sleep apnea severity and dental arches dimensions in children with late primary dentition: An observational study. *CRANIO®*. 2021;39(3):225-230. doi:10.1080/08869634.2019.1635296
311. Maeda K, Tsuiki S, Fukuda T, Takise Y, Inoue Y. Is maxillary dental arch constriction common in Japanese male adult patients with obstructive sleep apnoea? *European Journal of Orthodontics*. 2014;36(4):403-408. doi:10.1093/ejo/cjt058
312. McClure S, Ferreira A. Advantages and accuracy of digital versus film-based cephalometry. In: Jacobson A, Jacobson RL, eds. *Radiographic Cephalometry. From Basics to 3-D Imaging*. 2nd ed. Quintessence Publishing CO, Inc; 2006.

313. Jönson Ring I, Nevéus T, Markström A, Magnuson A, Bazargani F. Rapid maxillary expansion in children with nocturnal enuresis: A randomized placebo-controlled trial. *The Angle Orthodontist*. 2020;90(1):31-38. doi:10.2319/031819-219.1

9 APÉNDICE

APÉNDICE I: REVISIÓN SISTEMÁTICA PUBLICADA EN SLEEP MEDICINE REVIEWS (IN PRESS)

Sleep Medicine Reviews 62 (2022) 101609

Contents lists available at ScienceDirect

Sleep Medicine Reviews

journal homepage: www.elsevier.com/locate/smr




CLINICAL REVIEW

Rapid maxillary expansion versus watchful waiting in pediatric OSA: A systematic review



Marcos Fernández-Barrales ^{a, b, c}, Irene Lafuente-Ibáñez de Mendoza ^{d, *},
 Juan Julián Alonso-Fernández Pacheco ^c, José Manuel Aguirre-Urizar ^d

^a Bioaraba, Grupo de Investigación en Apneas y Trastornos del Sueño, Vitoria-Gasteiz, Spain
^b Osakidetza, Hospital Universitario Araba, Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial, Vitoria-Gasteiz, Spain
^c Departamento de Cirugía, Medicina Física y Radiología, Facultad de Medicina, Universidad del País Vasco (UPV-EHU), Vitoria-Gasteiz, Spain
^d Departamento de Estomatología II, Universidad del País Vasco (UPV/EHU) Vizcaya, Spain

ARTICLE INFO

Article history:
 Received 3 December 2021
 Received in revised form
 15 January 2022
 Accepted 4 February 2022
 Available online 11 February 2022

Keywords:
 Palatal expansion technique (MESH)
 Rapid maxillary expansion
 Obstructive
 Sleep apnea (MESH)
 Natural history
 Children

SUMMARY

Spontaneous resolution of pediatric obstructive sleep apnea (OSA) may stand behind the observed benefit of rapid maxillary expansion (RME), mainly supported by uncontrolled case series. We aimed to review the controlled, ideally randomized, evidence on the effectiveness of RME as compared to watchful waiting or alternative treatment of pediatric OSA. We only found one randomized clinical trial comparing RME with watchful waiting. The other four studies compared RME with the gold-standard treatment adenotonsillectomy, three of them in a non-randomized fashion. The results of the RCT showed no statistically significant differences in the enhancement of main (apnea hypopnea index, AHI) and secondary outcomes between RME and watchful waiting. Furthermore, reproducibility of the published studies was limited by insufficient description of their patients' inclusion criteria. We could not find convincing evidence of the benefit of RME over watchful waiting in patients with pediatric OSA. RCTs with reproducible inclusion criteria comparing RME with watchful waiting are still critically needed to support this intervention for the treatment of pediatric OSA. In the absence of solid evidence with RCT, RME should not be recommended for the treatment of pediatric OSA.

Prospero registration number: CRD42021249261.

Running summary: This systematic review explores the benefits of rapid maxillary expansion compared to spontaneous resolution of pediatric obstructive sleep apnea.

© 2022 The Author(s). Published by Elsevier Ltd. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introduction

Obstructive sleep apnea (OSA) is the most severe form of sleep-related disordered breathing (SRDB) [1]. Diagnostic criteria for pediatric OSA are not standardized [2], but Apnea Hypopnea Index (AHI) is frequently used for disease severity stratification and treatment indication [3–6]. Pediatric OSA prevalence (.69–2.9%) [7,8] and cure rate (25–79%) [9,10] vary depending on the AHI threshold [6,10–13]. Although polysomnography (PSG) provides gold standard diagnosis of pediatric OSA [3,5,14], home sleep apnea tests (HSAT) are increasingly accepted, especially when PSG is not available [5,6].

Unlike adult OSA [15], in which a relentless disease progression is expected [16–19], pediatric OSA often spontaneously remits (69–100%) [20–23]. AHI reduction after gold-standard treatment with adenotonsillectomy (T&A) prevails [9,20,21], but recent randomized controlled trials reveal short-term small differences between T&A and watchful waiting [22–26]. Additionally, AHI normalization occurs in almost 50% of untreated patients [10]. Such findings have set the ground for a discussion on which patients may be spared of T&A [20,27–31].

Rapid maxillary expansion (RME), a non-invasive orthodontic treatment of maxillary constriction [32] usually performed for aesthetic and functional orofacial improvement, has been proposed as an alternative treatment for pediatric OSA, based on alleged upper airway positive effects [33–39]. However, current pediatric OSA treatment guidelines differ in their recommendation. Spanish [13] and European [6] guidelines recommend RME in children with OSA and “selected craniofacial alterations” or

* Corresponding author. Departamento de Estomatología II, Universidad del País Vasco (UPV/EHU), Barrio Sarriena s/n. 48940 Leioa Spain.
 E-mail address: lfafuente94@gmail.com (I. Lafuente-Ibáñez de Mendoza).

<https://doi.org/10.1016/j.smr.2022.101609>
 1087-0792/© 2022 The Author(s). Published by Elsevier Ltd. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Glossary of terms (in alphabetical order)

AAP	American Academy of Pediatrics
AHI	Apnea hypopnea index
BMI	Body mass index
ERS	European Respiratory Society
HSAT	Home sleep apnea test
JB	Joanna Briggs Institute
OSA	Obstructive sleep apnea
MSAT	Mean oxygen saturation
LSAT	Lowest oxygen saturation
PSG	Polysomnography
RCT	Randomized controlled trial
RDI	Respiratory disturbance index
RME	Rapid maxillary expansion
SES	Sociedad Española del Sueño
T ₀	Pre-treatment assessment
T ₁	Post-treatment assessment
T&A	Adenotonsillectomy

"maxillary constriction"; conversely, American [5] guidelines warn "data is insufficient to recommend maxillary expansion", due to the absence of controls in published case series and urge for "a randomized controlled trial to assess the efficacy of rapid maxillary expansion in the treatment of OSA in children". Previous systematic and narrative reviews have not stressed enough on the importance of appropriate controls to offset the unpredictable prospects of pediatric OSA, nor have they included the only randomized clinical trial comparing RME with watchful waiting [40] published to date.

Therefore, the objective of this systematic review is to answer the following question: In children (<18 years-old) with OSA, does RME improve sleep study outcomes as compared to watchful waiting or alternative treatment? Hereby we aim to highlight the importance of appropriate controls in pediatric OSA treatment.

Methods

The design of the current study matched the PRISMA 2020 guidelines [41] and was registered in PROSPERO (CRD42021249261) on June 18th, 2021.

Eligibility criteria

The inclusion criteria were: experimental (randomized clinical trials) or quasi-experimental (longitudinal prospective non-randomized studies) controlled studies. The exclusion criteria were: 1) Studies with adult patients, surgically assisted techniques or concomitant treatment in the intervention group, no diagnosis of OSA, no sleep study (PSG or HSAT), no data on the primary outcome (pre and post-treatment AHI); 2) Studies with patients with craniofacial, cardiorespiratory or neurological syndromes, or healthy non-OSA control patients; 3) Case reports, reviews, opinions, etc.; and 4) *in vitro* and *in vivo* studies.

PICO question was: Children diagnosed with OSA by means of PSG or HSAT (Population), Orthodontic maxillary expansion by means of an intraoral device (Intervention), watchful waiting or alternative treatment (Comparison) and Difference between pre and post-treatment AHI as measured in a sleep study (PSG or HSAT) (Outcome).

Information sources

An electronic bibliographic search was performed in the following databases: PubMed, Web of Science, Embase, Cochrane Library and Scopus. References from original papers and review articles were cross-checked to identify additional trials. No limitation on language or date of publication was considered. Authors were contacted if data was missing or incomplete.

Search strategy

Search was performed for articles published until 1st May 2021, and updated 1st Dec 2021 (Supplementary Table 1).

Selection process

Two independent reviewers (MFB, ILIM) systematically and independently assessed both the titles and abstracts of all identified records for inclusion and exclusion criteria. If an abstract failed to provide sufficient information to reach a decision, the full text was retrieved. In case of disagreement, a third reviewer was consulted (JMAU).

Data collection process

Extraction of qualitative and quantitative data was performed using a structured data extraction form (Excel datasheet) by one investigator (MFB) and double-checked by other (ILIM).

Data items

Data from pre- (T₀) and post-treatment (T₁) sleep study parameters in intervention (RME) and control groups were extracted: AHI (main outcome); obstructive AHI, lowest oxygen saturation, mean oxygen saturation (secondary outcomes). The percentage of change in AHI before and after treatment, the percentage of patients with residual disease after treatment and the time interval between initial and final sleep studies were also extracted. Other variables abstracted included demographic information, methodology, intervention details, and other known pediatric OSA risk factors as described in Supplementary Table 2.

Risk of bias

Two reviewers (MFB, ILIM) independently assessed the risk of bias using the modified Joanna Briggs Institute (JBI) critical appraisal checklist for randomized clinical trials and quasi-experimental studies [42]. In case of disagreement, a third reviewer was consulted (JMAU). Randomized and quasi-RCTs are considered together with 10 questions for critical appraisal, which are then incorporated into the analytical module of the JBI systematic review software.

Results**Study selection**

The initial search yielded 1219 records, 604 unduplicated. From these, 581 met exclusion criteria and were excluded at the title (470) and abstract (116) screening, leaving 18 articles for full text review. At the end, 5 studies fulfilled the inclusion criteria and were selected for qualitative analysis [40,43–46]. Details on the selection process are given in Fig. 1, and rejected articles, with reasons, can be found in Supplementary Table 3.

Study characteristics

Methodology of the studies was heterogeneous and included one parallel RCT [40], one cross-over RCT [43] and three non-randomized controlled longitudinal prospective studies [44–46] (see Table 1). Critical data was lacking in the study by Pirelli et al. [44], some of which were extracted from a systematic review coauthored by Pirelli [47].

Results of individual studies

Demography and risk factors

We analyzed 213 patients, 129 of which underwent RME. Four studies included patients in early childhood [43–46] and one in early puberty [40]. Male patients were overrepresented in one study [45]. Three studies reported BMI data, featuring non-overweight patients [44–46]. None of the articles reported on race, socioeconomic status or pre-term birth. One patient dropped out before treatment [43], and no patient was reported to be lost during follow-ups. History of previous treatment for OSA was an exclusion criterion from two prospective cohorts [45,46], and only one study reported tonsil stage at entry [43]. Another study [44] reported an adenoid assessment (rhinopalatoscopy and lateral cephalogram), but did not provide data in their sample.

Intervention and controls

All patients allocated to RME had both a medical diagnosis of pediatric OSA and a concurrent dentofacial exam subsidiary of RME

treatment. They were treated with an endo-oral appliance as described in Supplementary Table 4. Absence of adverse effects in RME treated patients was reported in two studies [40,44]. Alternative treatment was T&A in four studies [43–46]. One study described the surgical technique as “cold dissection tonsillectomy and a curettage of the adenoid vegetations under direct vision via oral access” [46], and also included a medical therapy arm subgroup consisting of “nasal washes with 2.5% saline hypertonic solution and topical intranasal corticosteroids”. The parallel RCT did not describe any intervention in the control group, though a watchful waiting policy was understood [40].

Outcomes

To facilitate comparisons, the crossover RCT [43] was split into a primary treatment cohort (RME vs. T&A) and a salvage treatment cohort (T&A after failed RME vs. RME after failed T&A). Meanwhile, the three-armed study was split into two parallel studies [46]: RME vs T&A and RME vs Medical therapy. AHI before (T₀) and after (T₁) treatment, cure rate and AHI change percentage in the selected studies are given in Table 2. Secondary outcomes (LSAT and MSAT) are shown in Table 3.

Dentofacial measures

Dentofacial inclusion criteria of patients were vaguely described in all studies: “narrow maxilla associated with a high and narrow hard palate, as determined by an orthodontist” [43], “high-arched palate and/or malocclusions, and dysgnathia, according to the orthodontist’s evaluation” [45], “clinical signs of maxillary transverse

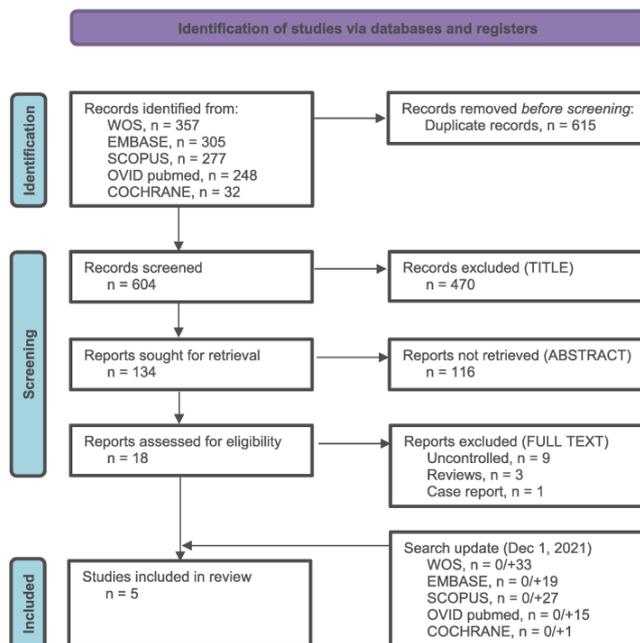


Fig. 1. PROSPERO flow diagram.

Table 1
General characteristics of included studies.

Authors, reference	Country	Study design	Sleep study	Control group	Gender (M/F)	RME (n)	Age mean (SD) (years)	Follow-up (months)	BMI mean (SD) (kg/m ²)
Guilleminault et al. 2011 [43]	France, Italy	Cross-over RCT	PSG	T&A	14/17	16 + 15	6.5 (.2) ^a	RME: 3 T&A: 1	–
Hoxha et al. 2018 [40]	Turkey	Parallel RCT	HSAT	WW	14/16	15	RME: 12.27 (1.93) OBS: 11.46 (2.06)	RME: 5.01 (.96) OBS: 5.38 (1.36)	–
Pirelli et al. 2012 [44]	Italy	NRC	HSAT	T&A	43/37	40	7.1 (.8) ^{a,b}	4	<24 ^b
Villa et al. 2014 [45]	Italy	NRC	PSG	T&A	34/13	22	RME: 6.58 (1.83) ^f T&A: 3.7 (.92) ^f	12	RME: 18.82 (3.44) ^f T&A: 15.75 (1.82) ^f
Villa et al. 2016 [46]	Italy	NRC	PSG	T&A MT	44/32	21	RME: 6.16 (1.68) T&A: 4.54 (1.69) MT: 4.34 (1.08)	>6	RME: 19.91 (2.23) T&A: 16.98 (3.29) MT: 15.86 (1.53)

BMI: Body mass index; F: Female; HSAT: Home sleep apnea test; M: Male; MT: Medical treatment; NRC: Non-randomized controlled; PSG: Polysomnography; RCT: Randomized controlled trial; RME: Rapid maxillary expansion; SD: Standard deviation; T&A: Adenotonsillectomy; WW: Watchful waiting; -: Not reported.

^a Mean age of full sample provided only.

^b Not available in the original manuscript and not provided upon request. Extracted from the systematic review of Camacho et al. 2017 [48], coauthored by Pirelli.

^c Statistically significant difference between T&A and RME cohorts.

Table 2
Sleep study primary outcomes: AHI pre- and post-intervention, percentage cured, AHI change percentage.

Authors, reference	Treatment arm	AHI at T ₀ mean (SD)	P	AHI at T ₁ mean (SD)	% cured at T ₁ , AHI<1	% ΔAHI mean (SD)
Guilleminault et al. 2011 [43] (Primary)	Intervention	11.1 (.7)	.00	5.4 (.6)	7% (1/15)	51% ^a
	P	.2	.53	.15	–	–
Guilleminault et al. 2011 [43] (Salvage)	Control (T&A)	12.5 (.8)	.00	4.9 (.6)	0% (0/16)	60% ^a
	Intervention	4.9 (.6)	.00	.9 (.3)	93% (13/14) ^b	81% ^a
Hoxha et al. 2018 [40]	P	.15	.49	.16	–	–
	Control (T&A)	5.4 (.6)	.00	.9 (.3)	93% (15/16) ^b	83% ^a
Pirelli et al., 2012 [44]	Intervention	2.5 (1.12)	<.05	1.79 (1.05)	–	28% ^a
	P	–	n.s.	–	–	–
Villa et al. 2014 [45]	Control (WW)	2.67 (1.23)	<.05	1.8 (1.08)	–	33% ^a
	Intervention	12.1 (4.9) ^c	–	5.4 (5.4) ^c	37% (15/40)	55% ^c
Villa et al. 2016 [46] (RME vs. T&A)	P	–	–	–	–	–
	Control (T&A)	–	–	–	15% (6/40)	–
Villa et al. 2016 [46] (RME vs. MT)	Intervention	5.81 (6.05)	.005	2.64 (3.11)	37% (8/22)	36% (74.63)
	P	.000	.468	.408	–	.011
Villa et al. 2016 [46] (RME vs. T&A)	Control (T&A)	17.25 (13.94)	.000	1.79 (1.82)	44% (11/25)	84% (17.79)
	Intervention	5.6 (1.8–17.2)	<.005	1.9 (0–11.8)	38% (8/21)	66% ^a
Villa et al. 2016 [46] (RME vs. MT)	P	–	–	–	–	–
	Control (T&A)	16.3 (6–71.5)	<.005	1.3 (0–11.9)	31% (13/42)	92% ^a
Villa et al. 2016 [46] (RME vs. MT)	Intervention	5.6 (1.8–17.2)	<.005	1.9 (0–11.8)	38% (8/21)	66% ^a
	P	–	n.s.	–	–	–
Villa et al. 2016 [46] (RME vs. T&A)	Control (MT)	4.4 (.8–31.3)	n.s.	2.4 (.6–21.1)	15% (2/13)	45% ^a
	P	–	–	–	–	–

MT: Medical treatment; n.s.: Not significant; T&A: Adenotonsillectomy; WW: Watchful waiting; -: Not reported. % ΔAHI: Percentage of change in AHI between T₀ and T₁ assessments.

^a % ΔAHI not reported, calculated as the percentage of the difference of pre and post-treatment AHI means = (AHI T₀ mean - AHI T₁ mean) / AHI T₀ mean * 100.

^b Study reports "persistence of abnormal PSG findings in two individuals" but does not specify to which group they belonged; we hypothesized one belonged to each group to give an estimate of the cure percentage, the plausible range would be 85.71%–100% success for the intervention group and 87.5%–100% in the control group.

^c Data unavailable in the original manuscript and not provided upon request. Extracted from the systematic review of Camacho et al. 2017 [47], coauthored by Pirelli.

deficiency, malocclusion (high, narrow palate associated with deep bite, retrusive bite, or cross-bite)" [40]. Two studies described more thoroughly the features of a narrow maxilla [44,46], but did not provide data of their samples. The parallel RCT reported pre-intercanine distance: 31.96 ± 2.69 mm; intermolar distance: 47.77 ± 4.07 mm) and post-treatment (intercanine distance: 36.39 ± 2.98 mm; intermolar distance: 54.4 ± 3.26) objective dentofacial measurements, but only of the patients assigned to RME [40]. Maxillary widening in patients treated with RME was measured from dental casts in one study (intermolar width change: 3.68 ± .53 mm) [43]. An anteroposterior radiographic measure of maxillary widening was reported in one longitudinal study (intermolar distance increase: 8.18 ± .3 mm) [44] while pre- (55.12 ± 6.50 mm) and post-treatment (59.15 ± 4.55 mm) measures were provided in another [40].

Quantitative synthesis

Quantitative synthesis of the results was not performed due to heterogeneity: asymmetric distribution of confounders between treatment arms [45,46], differences in duration of follow-up assessments [43], type of sleep study and scoring criteria [40,43,44,46], and treatment indication threshold [44]. Data was incomplete on primary [44] and secondary [40,43–46] outcomes. Furthermore, only one study compared treatment with watchful waiting [40].

Risk of bias in studies

After applying the JBI tool [42], we recognized some authors did not analyze important features regarding the randomization process, such as allocation concealment and blindness of the clinicians and outcome assessors [40,43]. Furthermore, it was not clearly

Table 3
Sleep study secondary outcomes: mean oxygen saturation (MSAT), lowest oxygen saturation (LSAT).

Authors, reference	Treatment arm	MSAT at T ₀ mean (SD)	p	MSAT at T ₁ mean (SD)	LSAT at T ₀ mean (SD)	P	LSAT at T ₁ mean (SD)
Guilleminault et al. 2011 [43] Primary	Intervention	—	—	—	92.5 (.4)	.00	95.9 (.3)
	P	—	—	—	.53	.15	.65
Guilleminault et al. 2011 [43] Salvage	Control (T&A)	—	—	—	92.1 (.5)	.00	95.2 (.3)
	P	—	—	—	95.2 (.3)	.00	98 (.2)
Hoxha et al. 2018 [40]	Intervention	—	—	—	.65	.68	.004
	P	—	—	—	95.9 (.3)	.00	97.6 (.3)
Pirelli et al. 2012 [44]	Control (WW)	96.31 (.75)	n.s.	96.08 (.64)	88.08 (4.32)	n.s.	89.75
	P	—	—	—	—	n.s.	—
Villa et al. 2014 [45]	Control (T&A)	95.87 (1.36)	n.s.	95.8 (1.15)	89 (4.49)	n.s.	89.5 (3.63)
	P	—	—	—	84.6 (2.7) ^a	—	95.2 (3.5) ^a
Villa et al. 2016 [46] (RME vs. T&A)	Control (T&A)	—	—	—	—	—	—
	P	—	—	—	—	—	—
Villa et al. 2016 [46] (RME vs. MT)	Control (T&A)	96.56 (.47)	.013	97.42 (1.84)	—	—	—
	P	n.s.	—	n.s.	—	—	—
Villa et al. 2016 [46] (RME vs. T&A)	Control (T&A)	96.11 (2.7)	.013	97.5 (1.14)	—	—	—
	P	97.29 (1.49)	<.005	97.62 (.86)	—	—	—
Villa et al. 2016 [46] (RME vs. MT)	Control (T&A)	96.47 (1.79)	<.005	98.03 (.79)	—	—	—
	P	97.29 (1.49)	<.005	97.62 (.86)	—	—	—
	Control (MT)	96.96 (1.16)	n.s.	97.37 (1.21)	—	—	—

LSAT: Lowest oxygen saturation; MSAT: Mean oxygen saturation; MT: Medical treatment; n.s.: Not significant; T&A: Adenotonsillectomy; WW: Watchful waiting; -: Not reported.

^a Data unavailable in the original manuscript and not provided upon request. Extracted from the systematic review of Camacho et al. 2017 [47], coauthored by Pirelli.

stated whether comparison groups were similar and outcome measurements reliable [44–46]. These results demonstrate that, although quality of some studies is good, overall risk of bias is significant (see Table 4).

Discussion

Given the ability of pediatric OSA for spontaneous resolution, treatment alternatives should outperform watchful waiting. Evidence supporting RME as a therapeutic option comes mainly from uncontrolled, short-term, small case series [5]. In this systematic review, we found five controlled studies that met the inclusion criteria, although only one compared RME therapy with watchful waiting [40]. This randomized clinical trial reported a 5-month AHI decrease from 2.5 to 1.79 (28% drop) in the RME arm (p < 0.05) and from 2.67 to 1.8 (33% drop) in the watchful waiting arm (p < 0.05). The difference between both treatment arms was not statistically significant, yet this pivotal fact was not clearly stated nor discussed. No difference in secondary outcomes (MSAT, LSAT) before and after treatment was found neither. According to their results, the orthodontic intervention would not be better than watchful waiting in terms of AHI, MSAT or LSAT enhancement.

Pediatric OSA risk factors (baseline AHI, age, BMI, disease duration, dentofacial and oropharyngeal features) were unevenly distributed in the treatment arms of two prospective non-randomized studies from one institution [45,46]. A third non-randomized study [44] lacked critical data that was not fulfilled upon request to the corresponding author. In this cross-over-like design, patients with similar degrees of residual OSA after RME were considered “too mild” to undergo salvage T&A after failed RME, but amenable for salvage RME after failed T&A. Such differences in the baseline characteristics and management of the treatment arms reflect the institutions’ preferences for treatment but preclude a genuine control of the results of RME in their studies.

The crossover RCT [43] reported distinct unmatched results. In the “primary treatment cohort”, cure rate was 0% for T&A and 7% for RME; this is an exceedingly low cure rate even for a concurrent dentofacial and oropharyngeal obstructive sample. In the residual OSA “salvage treatment cohort”, cure rate was 86–100% for T&A (after failed RME) and 87–100% for RME (after failed T&A) an

exceedingly high cure rate after combined T&A and RME treatment. The same group [48] previously published a similar RCT that was first corrected and later retracted due to an “incomplete and inaccurate description of the methodology”. These results have supported the use of RME in patients with a narrow maxilla and residual OSA after T&A yet have never been replicated. The reason why AHI drops in self-resolving pediatric OSA remains unknown and unpredictable. Some studies on RME in pediatric OSA [44,49] have reported continuing improvement at intermediate and final controls. Multiple short-term assessments and asymmetric cross-over longitudinal studies [43,44] may magnify the efficacy of consecutive treatment regimens as compared to spontaneous AHI progressive fade-out. Although the results of RME in uncontrolled case series were stable at three [50] and 12 [51] year follow-ups, controlled long-term data demonstrating RME efficacy in growing pediatric OSA patients is lacking.

As in previously published uncontrolled case series [49,52–56], the sample size of the selected studies was low. The actual patient flow and recruitment pace has been rarely disclosed: a clinic pioneering this treatment modality recruited 80 pediatric OSA patients candidate for RME throughout 8 years, resulting in less than 10 patients per year [44]. Furthermore, duplicate and/or cumulative reporting of case series has been noted [47,57]. Finding pediatric OSA patients candidate for RME might be harder than suggested, therefore limiting its relevance within the pediatric OSA therapeutic algorithm [58].

Besides the adequacy of the control groups and study designs, reproducibility of these results is limited, because most articles relied dentofacial patient selection upon undisclosed expert opinion: “all children were felt to have maxillary involvement”, “the definition of narrow maxilla was made clinically by the experienced orthodontists” [43], “high-arched palate and/or malocclusions, and dysgnathia, according to the orthodontist’s evaluation” [45]. Studies that described objective tools for the diagnosis of maxillary hypoplasia [44,46] did not report their samples’ characteristics. Although orthodontic diagnosis and treatment often encompasses a significant amount of subjective/aesthetic observation, basic dentofacial measurements may be reported for the sake of reproducibility. The parallel RCT [40] was the only study to report pre- and post-intervention objective dentofacial exam

Table 4
JBI critical appraisal checklist for: a) randomized clinical trials, b) quasi-experimental designs (b).

#	a) JBI for RCTs	Hoxha et al. 2018 [40]	Guilleminault et al. 2011 [43]	
1	Was true randomization used for assignment of participants to treatment groups?	NA	U	
2	Was allocation to treatment groups concealed?	NA	U	
3	Were treatment groups similar at the baseline?	Y	Y	
4	Were participants blind to treatment assignment?	N	N	
5	Were those delivering treatment blind to treatment assignment?	N	N	
6	Were outcomes assessors blind to treatment assignment?	NA	U	
7	Were treatment groups treated identically other than the intervention of interest?	NA	NA	
8	Was follow up complete and if not, were differences between groups in terms of their follow up adequately described and analyzed?	Y	Y	
9	Were participants analyzed in the groups to which they were randomized?	Y	Y	
10	Were outcomes measured in the same way for treatment groups?	Y	Y	
11	Were outcomes measured in a reliable way?	Y	Y	
12	Was appropriate statistical analysis used?	Y	Y	
13	Was the trial design appropriate, and any deviations from the standard RCT design (individual randomization, parallel groups) accounted for in the conduct and analysis of the trial?	Y	Y	
#	b) JBI for Quasi-experimental designs	Pirelli et al. 2012 [44]	Villa et al. 2014 [45]	Villa et al. 2016 [46]
1	Is it clear in the study what is the 'cause' and what is the 'effect' (i.e., there is no confusion about which variable comes first)?	Y	Y	Y
2	Were the participants included in any comparisons similar?	Y	N	N
3	Were the participants included in any comparisons receiving similar treatment/care, other than the exposure or intervention of interest?	N	U	U
4	Was there a control group?	Y	Y	Y
5	Were there multiple measurements of the outcome both pre and post the intervention/exposure?	Y	N	N
6	Was follow up complete and if not, were differences between groups in terms of their follow up adequately described and analyzed?	Y	Y	Y
7	Were the outcomes of participants included in any comparisons measured in the same way?	Y	Y	Y
8	Were outcomes measured in a reliable way?	U	Y	U
9	Was appropriate statistical analysis used?	Y	Y	Y

N: No; NA: not answered; U: Unclear.; Y: Yes.

data, but only of the patients treated with RME. They were not markedly constricted: the mean intercanine distance at entry was 32 mm in a 12 year-old cohort, similar to normal reference values for Caucasian 12-year-old patients (32.5 mm for boys and 31.5 for girls) [59]. A narrow maxilla is often considered a risk factor for pediatric OSA [60,61]. However, Marino et al. [62] recently found wider maxillary arches in 6-year-old late primary dentition patients with severe OSA (mean intercanine distance 29 mm) as compared to mild (27.6 mm; $p = 0.023$) and moderate (26.9 mm; $p = 0.003$) counterparts. Kim et al. [63] found no correlation between nasomaxillary complex widening and AHI reduction. The maxillary width gained in patients undergoing RME reported by Hoxha et al. [40] (6.63 mm) almost doubled that reported by Guilleminault et al. [43] (3.68 mm), despite the latter having significantly better AHI enhancement rates. These findings challenge the widespread belief in a linear correlation between maxillary width and pediatric OSA severity.

Previous systematic reviews have warned on the risk for publication bias within their selected studies [47,57]. A congress abstract [64], rejected in our systematic review for being uncontrolled, reported modest results of RME in maxillary constricted pediatric OSA patients recruited for a RCT registered in 2013 (NCT01837914). These negative results (baseline AHI 7.1 and mean AHI change after RME 1.2 IC95%: -2.1; 4.6), have not yet turned into a peer-reviewed indexed publication. Moreover, multiple publication bias resulting from cumulative reporting [47,57] may overestimate the effect of treatment and magnify the amount of evidence available [65].

The main limitation of this review is the exclusive use of three objective sleep study outcomes (AHI, LSAT, MSAT) to measure the efficacy of the intervention. Other sleep study outcomes have been used to assess treatment outcomes (i.e., oxygen desaturation index,

arousal index, respiratory disturbance index, sleep efficiency). Although currently challenged, AHI remains the best studied and most used metric of OSA [66]. On the other hand, more than a hundred clinical tools for the screening of pediatric OSA have been proposed [67], but the absence of universally accepted questionnaires and the unreliability for the diagnosis of pediatric OSA [68] hinder their validity and comparability. The effect of the intervention on morbid conditions associated with pediatric OSA (i.e., snoring, behavioral and neurocognitive disorders, quality of life, growth impairment) would be another measure of effect of great interest; they might be the caregiver's main motive for RME indeed. Larger studies using consolidated treatment alternatives have struggled to prove clinically significant beneficial effects over blood pressure [69] and neurocognitive outcomes [10]. A recent RCT showed significant enhancement at 6 months in sleep-related quality of life of two- to 4-year-old patients undergoing T&A as compared to watchful waiting [20]. However, another study using the same clinical tool (OSA-18 questionnaire) found the advantage of T&A compared to watchful waiting at early follow-up (4 months) almost disappeared at late follow-up (8 months) [70]. The controversy on the boundaries of sleep-related disorders, their effect over children's health and quality of life and its response to treatment, is beyond the scope of this review, but conflicting evidence of a true causal relationship between pediatric OSA and its associated morbidity exists [71].

Another limitation of this review is the small amount of studies selected. Only one of them was indeed a RCT comparing RME with watchful waiting [40], and the critical appraisal tool used for quality assessment of the studies included in this systematic review identified several design flaws. We acknowledge that the evidence level of some of the included studies was low: class I for RCTs [40,43] and class III for observational studies [44–46]. Therefore,

the conclusions drawn from this study may be taken cautiously. This systematic review has some limitations [72].

The lack of randomized controlled evidence to support RME for the treatment of pediatric OSA was already noted in the 2012 American Academy of Pediatrics (AAP) guidelines [5] and has not yet been fulfilled. There are several limitations for the start-up of such RCTs. First, ethical concerns have been argued to justify the absence of controls in pediatric OSA and RME research: "it is ethically difficult to refrain from treating children with OSAS for 12 months" [50]. These ethical concerns were overcome in the CHAT RCT that kept over 200 hundred children from receiving the current gold-standard treatment (T&A) for 7 months arguing such waiting period "is not much beyond the range encountered in some clinical practices" and "appears small relative to the average time elapsed between the onset of significant symptoms and T&A" [10]. Ethical issues proposing an insufficiently proven or inefficient treatment may outweigh those of delaying treatment for a few months. Second, true patient blinding is precluded by the evident aesthetic effect (interincisal diastema) produced by RME activation, and placebo treatment is only feasible in very short-term cross over settings [73]. Third, the number of children with OSA screened to find one RME candidate has not been often disclosed and might be higher than anticipated [57]; validated easy-to-use dentofacial screening tools applicable to all OSA patients in a non-specialized setting would be of great interest.

Our search strategy found several registries of unpublished or ongoing RCTs on RME in pediatric OSA. Most of them intended to compare different treatment modalities (i.e., T&A [74–78], mandibular advancement [78–80], myofunctional therapy [79]) or RME regimens (i.e., tissue/tooth/bone-borne devices [81,82], different treatment sequences [74,80]), but without a watchful waiting arm. Such designs will not be able to distinguish a genuine treatment effect from the frequent spontaneous pediatric OSA alleviation. Therefore, the core question will remain unanswered. One RCT plans to compare RME with watchful waiting in terms of upper airway airflow in volumetric models, but no OSA assessment or sleep study is described [80]. Only one RCT plans to compare ERM with watchful waiting in pediatric OSA and assess outcomes in sleep studies [83]. Reluctance to confront wide-spread practice with well-designed RCTs in orthodontics, a field where "treatment success and failure are ill-defined" [32], has been previously discussed [32,84,85]. If pediatric OSA and its associated morbidities are to be summoned to indicate treatment with RME, current standards for evidence-based medicine apply. Almost 20 years after its first description, clinicians and researchers have not been able to overcome the limitations to start, or finish, such RCTs. If they were to start in the future, disclosure of reproducible inclusion criteria and patient flow would be strongly encouraged.

Conclusion

In summary, in this systematic review we were not able to find convincing evidence of a significant benefit of RME treatment over watchful waiting in patients with pediatric OSA. Comparisons with other treatment alternatives (T&A) were hindered by non-homogeneous distribution of confounders and suboptimal designs. Accordingly, in absence of solid evidence with RCT, RME should not be recommended for the treatment of pediatric OSA. This systematic review focused on objective diagnosis of pediatric OSA by means of validated sleep studies. Other conditions that have been associated with pediatric OSA (i.e., snoring, quality of life, neurocognitive, behavioral and growth impairment) were not

specifically addressed. Regardless of the outcome assessed, future RCTs should compare results of treatment with RME with those of spontaneous enhancement of pediatric OSA and its associated morbidity. There are several limitations for the onset of such RCTs, of which the actual number of patients with pediatric OSA amenable for RME might be among the most significant.

Funding/support

No funding was secured for this study.

Registration number

The design of the current study matched the PRISMA 2020 guidelines and was registered in PROSPERO (CRD42021249261) on June 18th, 2021.

Practice points

- Pediatric obstructive sleep apnea (OSA) may spontaneously resolve in over half of the patients.
- Treatment alternatives should outperform watchful waiting to be considered effective.
- The association between a narrow maxilla and pediatric OSA might result from biased observations.

Research agenda

- Randomized clinical trials comparing rapid maxillary expansion (RME) with watchful waiting are critically needed to support treatment of pediatric obstructive sleep apnea (OSA).
- Randomized trials comparing different modalities of maxillary expansion (i.e., rapid vs. slow maxillary expansion, different intraoral devices, sequence order) are inadequate to answer the fundamental doubts upon RME effectivity for pediatric OSA.
- Disclosure of inclusion criteria is strongly advised to allow reproducibility of the results.

Conflicts of interest

The authors do not have any conflicts of interest to disclose.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.smr.2022.101609>.

References

- [1] American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
- [2] Andersen IG, Holm JC, Homøe P. Obstructive sleep apnea in obese children and adolescents, treatment methods and outcome of treatment - a

* The most important references are denoted by an asterisk.

- systematic review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2016 Aug;87:190–7. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2016.06.017>. Epub 2016 Jun 6. PMID: 27368470.
- [3] Aurora RN, Zak RS, Karpipott A, Lamm CL, Morgenthaler TI, Auerbach SH, et al. Practice parameters for the respiratory indications for polysomnography in children. *Sleep* 2011 Mar 1;34(3):379–88. <https://doi.org/10.1093/sleep/34.3.379>.
- [4] Roland PS, Rosenfeld RM, Brooks LJ, Friedman NR, Jones J, Kim TW, et al. Clinical practice guideline: polysomnography for sleep-disordered breathing prior to tonsillectomy in children. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2011 Jul;145(1 Suppl):S1–15. <https://doi.org/10.1177/0194599811409837>.
- *[5] Marcus CL, Brooks LJ, Draper KA, Gozal D, Halbower AC, Jones J, et al. Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics* 2012 Sep;130(3):576–84. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-1671>.
- [6] Kaditis AG, Alonso Alvarez ML, Boudewyns A, Alexopoulos EI, Ersu R, Joosten K, et al. Obstructive sleep disordered breathing in 2- to 18-year-old children: diagnosis and management. *Eur Respir J* 2016 Jan;47(1):69–94. <https://doi.org/10.1183/13993003.00385-2015>.
- [7] Gislason T, Benediktsdóttir B. Snoring, apneic episodes, and nocturnal hypoxemia among children 6 months to 6 years old. An epidemiologic study of lower limit of prevalence. *Chest* 1995 Apr;107(4):963–6. <https://doi.org/10.1378/chest.107.4.963>.
- [8] Anuntasere W, Rookkapan K, Kuasirikul S, Thongsuksai P. Snoring and obstructive sleep apnea in Thai school-age children: prevalence and predisposing factors. *Pediatr Pulmonol* 2001 Sep;32(3):222–7. <https://doi.org/10.1002/ppul.1112>.
- [9] Tauman R, Gulliver TE, Krishna J, Montgomery-Downs HE, O'Brien LM, Ivanenko A, et al. Persistence of obstructive sleep apnea syndrome in children after adenotonsillectomy. *J Pediatr* 2006 Dec;149(6):803–8. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2006.08.067>.
- *[10] Marcus CL, Moore RH, Rosen CL, Giordani B, Garetz SL, Taylor HG, et al. Childhood Adenotonsillectomy Trial (CHAT). A randomized trial of adenotonsillectomy for childhood sleep apnea. *N Engl J Med* 2013 Jun 20;368(25):2366–76. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1215881>.
- [11] Brunetti L, Rana S, Lospalluti ML, Pietrafesa A, Francavilla R, Fanelli M, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in a cohort of 1,207 children of southern Italy. *Chest* 2001 Dec;120(6):1930–5. <https://doi.org/10.1378/chest.120.6.1930>.
- [12] Durán-Cantolla J, Puertas-Cuesta J, Pin-Arboledas G. Consenso Nacional sobre el síndrome de apneas-Hipopneas del sueño (SAHS). *Arch Bronconeumol* 2005;41(Supl 4):1–10. Available from: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/consenso_sahs_completo.pdf.
- [13] Luz Alonso-Alvarez M, Canet T, Cubell-Alarco M, Estivill E, Fernández-Julian E, Gozal D, et al. Documento de consenso del síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño en niños (versión completa) [Consensus document on sleep apnea-hypopnea syndrome in children (full version)]. *O Arch Bronconeumol* 2011 May;47(Suppl 5):2–18. [https://doi.org/10.1016/S0300-2896\(11\)70026-6](https://doi.org/10.1016/S0300-2896(11)70026-6). Spanish.
- [14] Standards and indications for cardiopulmonary sleep studies in children. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1996 Feb;153(2):866–78. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.153.2.8564147>.
- [15] Alsulbi HS, BaHammam AS. Obstructive sleep apnoea: children are not little adults. *Paediatr Respir Rev* 2017 Jan;21:72–9. <https://doi.org/10.1016/j.prv.2016.02.003>.
- [16] Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA* 2000 Dec 20;284(23):3015–21. <https://doi.org/10.1001/jama.284.23.3015>.
- [17] Redline S, Schluchter MD, Larkin EK, Tishler PV. Predictors of longitudinal change in sleep-disordered breathing in a nonclinic population. *Sleep* 2003 Sep;26(6):703–9. <https://doi.org/10.1093/sleep/26.6.703>.
- [18] Sahlman J, Pakkila M, Seppä J, Tuomilehto H. Evolution of mild obstructive sleep apnea after different treatments. *Laryngoscope* 2007 Jun;117(6):1107–11. <https://doi.org/10.1097/MLG.0b013e3180514d08>.
- [19] Leppänen T, Töyräs J, Mervaala E, Penzel T, Kulkas A. Severity of individual obstructive events increases with age in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Med* 2017 Sep;37:32–7. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2017.06.004>.
- *[20] Spilsbury JC, Storer-Isser A, Rosen CL, Redline S. Remission and incidence of obstructive sleep apnea from middle childhood to late adolescence. *Sleep* 2015 Jan 1;38(1):23–9. <https://doi.org/10.5665/sleep.4318>.
- *[21] Goodwin JL, Vasquez MM, Silva GE, Quan SF. Incidence and remission of sleep-disordered breathing and related symptoms in 6- to 17-year old children—the Tucson Children's Assessment of Sleep Apnea Study. *J Pediatr* 2010 Jul;157(1):57–61. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.01.033>.
- *[22] Bixler EO, Fernandez-Mendoza J, Liao D, Calhoun S, Rodriguez-Colon SM, Gaines J, et al. Natural history of sleep disordered breathing in prepubertal children transitioning to adolescence. *Eur Respir J* 2016 May;47(5):1402–9. <https://doi.org/10.1183/13993003.01771-2015>.
- *[23] Chan KC, Au CT, Hui LL, Ng SK, Wing YK, Li AM. How OSA evolves from childhood to young adulthood: natural history from a 10-year follow-up study. *Chest* 2019 Jul;156(1):120–30. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.03.007>.
- [24] Bhattacharjee R, Kheirandish-Gozal L, Spruyt K, Mitchell RB, Promcharak J, Simakajornboon N, et al. Adenotonsillectomy outcomes in treatment of obstructive sleep apnea in children: a multicenter retrospective study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010 Sep 1;182(5):676–83. <https://doi.org/10.1164/rccm.200912-1930OC>.
- [25] Huang YS, Guilleminault C, Lee IA, Lin CH, Hwang FM. Treatment outcomes of adenotonsillectomy for children with obstructive sleep apnea: a prospective longitudinal study. *Sleep* 2014 Jan 1;37(1):71–6. <https://doi.org/10.5665/sleep.3310>.
- *[26] Fehrm J, Nerfeldt P, Browaldh N, Friberg D. Effectiveness of adenotonsillectomy vs watchful waiting in young children with mild to moderate obstructive sleep apnea: a randomized clinical trial. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2020 Jul 1;146(7):647–54. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2020.0869>. Erratum in: *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020 Dec 1;146(12):1181.
- [27] Bandla H, D'Andrea LA. Natural history and management of pediatric obstructive sleep apnea—emerging concepts. *Sleep* 2015 Jan 1;38(1):11–2. <https://doi.org/10.5665/sleep.4314>. PMID: 25515112; PMCID: PMC4262943.
- [28] Chervin RD, Ellenberg SS, Hou X, Marcus CL, Garetz SL, Katz ES, et al. Prognosis for spontaneous resolution of OSA in children. *Chest* 2015 Nov;148(5):1204–13. <https://doi.org/10.1378/chest.14-2873>.
- [29] Nathanson I. Childhood OSA syndrome: patience for your patients is a virtue. *Chest* 2015 Nov;148(5):1129–30. <https://doi.org/10.1378/chest.15-1041>.
- [30] Kohn JL, Cohen MB, Patel P, Levi JR. Outcomes of children with mild obstructive sleep apnea treated nonsurgically: a retrospective review. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2019 Jun;160(6):1101–5. <https://doi.org/10.1177/0194599819829019>. Erratum in: *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019 Apr 25;194599819847684.
- [31] Baldassari CM. Do young children with nonsevere obstructive sleep apnea benefit from adenotonsillectomy? the CHAT vs the KATE study. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2020 Jul 1;146(7):654–5. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2020.0878>.
- [32] Huang GJ, Richmond S, Vig KWL. In: Huang GJ, Richmond S, Vig KWL, editors. Evidence-based orthodontics. 1st ed. Chichester, West Sussex, United Kingdom: Wiley-Blackwell; 2011.
- [33] Lagravère MO, Heo G, Major PW, Flores-Mir C. Meta-analysis of immediate changes with rapid maxillary expansion treatment. *J Am Dent Assoc* 2006 Jan;137(1):44–53. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2006.0020>.
- [34] Gordon JM, Rosenblatt M, Wittmans M, Carey JP, Heo G, Major PW, et al. Rapid palatal expansion effects on nasal airway dimensions as measured by acoustic rhinometry. A systematic review. *Angle Orthod* 2009 Sep;79(5):1000–7. <https://doi.org/10.2319/082108-441.1>.
- [35] Buck LM, Dalci O, Darendeliler MA, Papageorgiou SN, Papadopoulou AK. Volumetric upper airway changes after rapid maxillary expansion: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Orthod* 2017 Oct 1;39(5):463–73. <https://doi.org/10.1093/ejo/cjw048>.
- [36] Bucci R, Montanaro D, Rongo R, Valletta R, Michelotti A, D'Antò V. Effects of maxillary expansion on the upper airways: evidence from systematic reviews and meta-analyses. *J Oral Rehabil* 2019 Apr;46(4):377–87. <https://doi.org/10.1111/joor.12766>.
- [37] Calvo-Henriquez C, Capasso R, Chiesa-Estomba C, Liu SY, Martins-Neves S, Castedo E, et al. The role of pediatric maxillary expansion on nasal breathing. A systematic review and meta-analysis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2020 Aug;135:110139. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2020.110139>.
- [38] Giudice AL, Spinuzza P, Rustico L, Messina G, Nucera R. Short-term treatment effects produced by rapid maxillary expansion evaluated with computed tomography: a systematic review with meta-analysis. *Korean J Orthod* 2020 Sep 25;50(5):314–23. <https://doi.org/10.4041/kjod.2020.50.5.314>.
- [39] Niu X, Di Carlo G, Cornelis MA, Cattaneo PM. Three-dimensional analyses of short- and long-term effects of rapid maxillary expansion on nasal cavity and upper airway: a systematic review and meta-analysis. *Orthod Craniofac Res* 2020 Aug;23(3):250–76. <https://doi.org/10.1111/ocr.12378>.
- *[40] Hoxha S, Kaya-Sezginer E, Bakar-Ates F, Köktürk O, Toygar-Memikoglu U. Effect of semi-rapid maxillary expansion in children with obstructive sleep apnea syndrome: 5-month follow-up study. *Sleep Breath* 2018 Dec;22(4):1053–61. <https://doi.org/10.1007/s11325-018-1636-4>.
- [41] Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021 Mar 29;372. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>. n71.
- [42] Joanna Briggs Institute. Critical appraisal tools. Available from: <https://jbi.global/critical-appraisal-tools>. [Accessed 1 December 2021].
- *[43] Guilleminault C, Monteyrol PJ, Huynh NT, Pirelli P, Quo S, Li K. Adenotonsillectomy and rapid maxillary distraction in pre-pubertal children, a pilot study. *Sleep Breath* 2011 May;15(2):173–7. <https://doi.org/10.1007/s11325-010-0419-3>.
- [44] Pirelli P, Saponara M, Guilleminault C. Forcierre Gaumennaherweiterung vor und nach Adenotonsillektomie bei Kindern mit obstruktiver Schlafapnoe. *Somnologie* 2012;16(2):125–32. Available from: <https://art.torvergata.it/retrieve/handle/2108/71829/268477/ARTICOLO%20SOMNOLOGIE%202012.pdf>.
- [45] Villa MP, Castaldo R, Miano S, Paolino MC, Vitelli O, Tabarini A, et al. Adenotonsillectomy and orthodontic therapy in pediatric obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2014 Sep;18(3):533–9. <https://doi.org/10.1007/s11325-013-0915-3>.
- [46] Villa MP, Sujanska A, Vitelli O, Evangelisti M, Rabasco J, Pietropoli N, et al. Use of the sleep clinical record in the follow-up of children with obstructive sleep apnea (OSA) after treatment. *Sleep Breath* 2016 Mar;20(1):321–9. <https://doi.org/10.1007/s11325-015-1287-7>.
- [47] Camacho M, Chang ET, Song SA, Abdullatif J, Zaghi S, Pirelli P, et al. Rapid maxillary expansion for pediatric obstructive sleep apnea: a systematic

- review and meta-analysis. *Laryngoscope* 2017 Jul;127(7):1712–9. <https://doi.org/10.1002/lary.26352>.
- [48] At the request of the corresponding (first) author, the editors of *Sleep* are retracting the following paper and erratum: Guilleminault C, Quo S, Huynh NT, Li K. Orthodontic expansion treatment and adenotonsillectomy in the treatment of obstructive sleep apnea in prepubertal children. *Sleep*;31(7):953-957 and Erratum to Guilleminault C, Quo S, Huynh NT, Li K. Orthodontic expansion treatment and adenotonsillectomy in the treatment of obstructive sleep apnea in prepubertal children. *Sleep*;31(7):953-957, in *Sleep* 2009;32(1):6. *Sleep* 2010 Jan;33(1):8.
- [49] Villa MP, Malagola C, Pagani J, Montesano M, Rizzoli A, Guilleminault C, et al. Rapid maxillary expansion in children with obstructive sleep apnea syndrome: 12-month follow-up. *Sleep Med* 2007 Mar;8(2):128–34. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2006.06.009>.
- [50] Villa MP, Rizzoli A, Miano S, Malagola C. Efficacy of rapid maxillary expansion in children with obstructive sleep apnea syndrome: 36 months of follow-up. *Sleep Breath* 2011 May;15(2):179–84. <https://doi.org/10.1007/s11325-011-0505-1>.
- [51] Pirelli P, Saponara M, Guilleminault C. Rapid maxillary expansion (RME) for pediatric obstructive sleep apnea: a 12-year follow-up. *Sleep Med* 2015 Aug;16(8):933–5. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2015.04.012>.
- [52] Pirelli P, Saponara M, Guilleminault C. Rapid maxillary expansion in children with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 2004;27(4):761–6. <https://doi.org/10.1093/sleep/27.4.761>.
- [53] Miano S, Rizzoli A, Evangelisti M, Bruni O, Ferri R, Pagani J, et al. NREM sleep instability changes following rapid maxillary expansion in children with obstructive apnea sleep syndrome. *Sleep Med* 2009;10(4):471–8. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2008.04.003>.
- [54] Pirelli P, Saponara M, de Rosa C, Fanucci E. Orthodontics and obstructive sleep apnea in children. *Med Clin* 2010;94(3):517–29. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2010.02.004>.
- [55] Caprioglio A, Meneghel M, Fastuca R, Zecca PA, Nucera R, Nosetti L. Rapid maxillary expansion in growing patients: Correspondence between 3-dimensional airway changes and polysomnography. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2014;78(1):23–7. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2013.10.011>.
- [56] Buccheri A, Chiné F, Fratto G, Manzoni L. Rapid maxillary expansion in obstructive sleep apnea in young patients: Cardio-respiratory monitoring. *J Clin Pediatr Dent* 2017;41(4):312–6. <https://doi.org/10.17796/1053-4628-41.4.312>.
- [57] Sánchez-Súcar AM, Sánchez-Súcar FB, Almerich-Silla JM, Paredes-Gallardo V, Montiel-Company JM, García-Sanz V, et al. Effect of rapid maxillary expansion on sleep apnea-hypopnea syndrome in growing patients: A meta-analysis. *J Clin Exp Dent* 2019 Aug 1;11(8):e759–67. <https://doi.org/10.4317/jced.55974>.
- *[58] Tsuiki S, Maeda K, Inoue Y. Rapid maxillary expansion for obstructive sleep apnea: a lemon for lemonade? *J Clin Sleep Med* 2014 Feb 15;10(2):233. <https://doi.org/10.5664/jcsm.3464>.
- [59] Moyers RE. Standards of human occlusal development. Ann Arbor: University of Michigan, Center for Human Growth and Development; 1976.
- [60] Katyal V, Pamula Y, Martin AJ, Daynes CN, Kennedy JD, Sampson WJ. Craniofacial and upper airway morphology in pediatric sleep-disordered breathing: systematic review and meta-analysis. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2013 Jan;143(1):20–30. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2012.08.021>. e3.
- [61] Flores-Mir C, Korayem M, Heo G, Witmans M, Major MP, Major PW. Craniofacial morphological characteristics in children with obstructive sleep apnea syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Am Dent Assoc* 2013 Mar;144(3):269–77. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2013.0113>.
- [62] Marino A, Nota A, Caruso S, Gatto R, Malagola C, Tecco S. Obstructive sleep apnea severity and dental arches dimensions in children with late primary dentition: an observational study. *Cranio* 2021 May;39(3):225–30. <https://doi.org/10.1080/08869634.2019.1635296>.
- [63] Kim JE, Hwang KJ, Kim SW, Liu SY, Kim SJ. Correlation between craniofacial changes and respiratory improvement after nasomaxillary skeletal expansion in pediatric obstructive sleep apnea patients. *Sleep Breath* 2021 Jun 28. <https://doi.org/10.1007/s11325-021-02426-9>.
- [64] Pliska B, Pauwels N, Chadha N. Maxillary Expansion Treatment for OSA in children: a pilot study (197:A2006). San Diego, CA. In: Proceedings of the American thoracic society 2018 international conference; May 20, 2018. Available from: https://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm-conference.2018.197.1_MeetingAbstracts.A2006. [Accessed 27 September 2021].
- [65] Boutron I, Page MJ, Higgins JP, Altman DG, Lundh A, Hróbjartsson A, et al. Chapter 7: considering bias and conflicts of interest among the included studies. version 6.2 (updated February 2021). *Cochrane*. In: Higgins JP, Thomas J, Chandler J, et al., editors. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*; 2021. Available from: www.training.cochrane.org/handbook. [Accessed 1 December 2021].
- [66] Mallhotra A, Ayappa I, Ayas N, Collop N, Kirsch D, Meardle N, et al. Metrics of sleep apnea severity: beyond the apnea-hypopnea index. *Sleep* 2021 Jul 9;44(7):zsab030. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsab030>.
- [67] Spruyt K, Gozal D. Pediatric sleep questionnaires as diagnostic or epidemiological tools: a review of currently available instruments. *Sleep Med Rev* 2011 Feb;15(1):19–32. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2010.07.005>.
- [68] Patel AP, Meghji S, Phillips JS. Accuracy of clinical scoring tools for the diagnosis of pediatric obstructive sleep apnea. *Laryngoscope* 2020 Apr;130(4):1034–43. <https://doi.org/10.1002/lary.28146>.
- [69] Chan K. *The Hong Kong child cohort (HKCC)*, in (S-09) developmental sleep cohorts: trajectories and impact of sleep disordered breathing and EEG biomarkers from infancy to adulthood. Dissertation presented at: SLEEP 2021. Virtual event June 10-13; 2021. Available from: <https://www.events.scribepapp.com/live/videoPlayer.asp?sfsp=ZFdOTU1NRjUwRnU0enMxZOVF5HRVc21yQk5kQndqUlkhYmllwMDU1NOZuMDO=>. [Accessed 13 June 2021].
- [70] Volsky PG, Woughter MA, Beydoun HA, Derkay CS, Baldassari CM. Adenotonsillectomy vs observation for management of mild obstructive sleep apnea in children. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2014 Jan;150(1):126–32. <https://doi.org/10.1177/0194599813509780>.
- [71] Gozal D, Brockmann PE, Alonso-Alvarez ML. Morbidity of pediatric obstructive sleep apnea in children: myth, reality, or hidden iceberg? *Arch Bronconeumol* 2018 May;54(5):253–4. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2017.11.013>.
- [72] Burns PB, Rohrich RJ, Chung KC. The levels of evidence and their role in evidence-based medicine. *Plast Reconstr Surg* 2011 Jul;128(1):305–10.
- [73] Ring JJ, Nevéus T, Markström A, Magnusson A, Bazargani F. Rapid maxillary expansion in children with nocturnal enuresis: a randomized placebo-controlled trial. *Angle Orthod* 2020 Jan;90(1):31–8. <https://doi.org/10.2319/031819-219.1>.
- [74] Valladares Neto J. Maxillary expansion effects in children with upper airway obstruction. 2016 Dec 28 [last updated 2019 Oct 16; cited 2021 Dec 1]. In: *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2000. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03004300> Identifier: NCT03004300.
- [75] Pliska B. Maxillary expansion treatment of pediatric OSA [last updated 2017 June 26; cited 2021 Dec 1]. In: *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2013 April 23. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01837914> Identifier: NCT01837914.
- [76] Cunha TCA, Almeida GR, Novais RM, Backin F, Magalhães MCM, Lopes AJ, et al. Treatment of childhood obstructive sleep apnea - adenotonsillectomy X rapid maxillary expansion - prospective, randomized, crossover study - partial results. *Sleep Sci* 2019;12(Sup1):1–82.
- [77] Monteiro MC. Impact of tonsil and adenoid removal surgery and maxillary expansion on respiratory capacity in children with Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSA) - randomized clinical study [last updated 2020 Sep 29; cited 2021 Dec 1]. In: *ensaiosclinicos.gov.br* [Internet]; 2020 Sep 29. Available from: <https://ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-5wq5s9> Identifier: RBR-5wq5s9.
- [78] Liu Y. Multi-disciplinary diagnosis and treatment process and evaluation system for children with sleep disordered breathing and malocclusion [last updated 2018 April 19; cited 2021 Dec 1]. In: *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2018 March 1. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03451318> Identifier: NCT03451318.
- [79] Machado Junior AJ. Study in children with Obstructive Sleep Apnea, after surgery, treated with a dental appliance or speech therapy [last updated 2020 Mar 3; cited 2021 Dec 1]. In: *ensaiosclinicos.gov.br* [Internet]; 2020 Mar 20. Available from: <https://ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-222d8> Identifier: RBR-222d8.
- [80] Capenakas SG. Upper airway's pressure drop analyses after mandibular advancement and maxillary expansion [last updated 2021 May 12; cited 2021 Dec 1]. In: *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2019 Dec 9. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04190953> Identifier: NCT04190953.
- [81] Gökçe G. Evaluation of the effects of different rapid maxillary expansion appliances on obstructive sleep apnea [last updated 2020 Oct 27; cited 2021 Dec 1]. In: *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2020 Oct 27. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04604392> Identifier: NCT04604392.
- [82] Gökçe G. Polygraphic evaluation of the effects of different rapid maxillary expansion appliances on sleep quality. 2020 Aug 27 [last updated 2020 Aug 27; cited 2021 Dec 1]. In: *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2000. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04529213> Identifier: NCT04529213.
- [83] Fernández-Barrales M. Rapid maxillary expansion for residual pediatric (ERMES) [last updated 2021 Aug 20; cited 2021 Dec 1]. In: *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2016 Aug 28. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02947464> Identifier: NCT02947464.
- [84] Zucconi G, Clauser C, Giorgetti R. Randomized clinical trials in orthodontics: reality, dream, or nightmare? *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2009 Nov;136(5):634–7. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2009.06.001>.
- [85] Proffit W, Fields H, Sarver D. In: Dolan J, Nebel J, editors. *Contemporary orthodontics*. 4th ed. Mosby Elsevier; 2007.

Copia Historia

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Estimado padre, madre o tutor/a:

Su hijo/a ha sido diagnosticado de Síndrome de Apnea Hipopnea del Sueño y se le ha proporcionado el mejor tratamiento existente en la actualidad: la adenoamigdalectomía. A pesar de ello, y como le ocurre a aproximadamente el 20% de los pacientes intervenidos, la intervención no ha conseguido erradicar por completo el problema. Existen pocas alternativas de tratamiento con suficiente evidencia científica para estos pacientes, y una de las más prometedoras en la actualidad es la Expansión Rápida Maxilar (ERM). Se trata de una técnica segura y prácticamente exenta de efectos secundarios que lleva aplicándose décadas en el tratamiento ortodóncico del apiñamiento dental infantil. Le proponemos participar en un estudio de investigación promovido por investigadores del Hospital Universitario Araba dirigido por el Dr. Marcos Fernández-Barriales. El estudio se titula "*Expansión Rápida Maxilar en el tratamiento del Síndrome de Apnea Hipopnea Pediátrico Residual tras Adenoamigdalectomía: Ensayo clínico aleatorizado y controlado*". Este ensayo cumple todas las exigencias legales y ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación del Hospital siguiendo los estándares internacionalmente reconocidos y la normativa legal vigente en España sobre investigación.

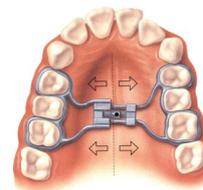
Antes de que usted decida si va a participar o no, es importante que lea detenidamente la siguiente información y que realice todas las preguntas y aclare todas las cuestiones que crea conveniente con un familiar/amigo o con su médico.

¿Tengo que participar?

La participación en el estudio es completamente voluntaria. Rechazarla no acarreará ningún deterioro en la calidad de la asistencia y tratamiento de su enfermedad. Además, podrá retirarse en cualquier momento del estudio tranquilamente, sin tener que dar explicaciones y sin que ello repercuta en los cuidados médicos que recibe. Su médico también podrá decidir, por alguna consideración médica, o por cualquier otra razón, retirarle del estudio si así lo cree conveniente.

¿En qué consiste el estudio y cómo se va a llevar a cabo?

El presente estudio pretende mejorar la evidencia científica sobre el tratamiento con Expansión Rápida Maxilar de los pacientes que, como su hijo/a, no se curan con el tratamiento de elección actual. Para ello, emplearemos la mejor herramienta disponible: el Ensayo Clínico Aleatorizado. En este tipo de estudios, los pacientes candidatos a tratamiento son asignados de forma aleatoria a recibir el tratamiento en cuestión o la práctica clínica habitual. De esta forma, sabremos si los resultados de aplicar el tratamiento son superiores a la simple vigilancia y una vez finalizado el estudio, podremos recomendar con mayor evidencia esta intervención.



Para usted y su hijo/a la experiencia no va a ser diferente a la de cualquier otro paciente: deberá acudir a revisiones con los especialistas indicados durante el periodo de tratamiento (1 año) y al final del mismo se le realizará un nuevo estudio del sueño que nos permitirá confirmar si el tratamiento ha sido efectivo y el paciente se ha curado. Es posible que durante esas visitas los especialistas involucrados le soliciten su colaboración para responder a cuestionarios que no se utilizan en la práctica clínica habitual y que nos ayudarán a comprender los motivos de la respuesta o falta de respuesta al tratamiento de su hijo/a.

¿Qué beneficios puedo esperar por el hecho de participar en el estudio?

El grupo de pacientes asignados a recibir el tratamiento con Expansión Rápida Maxilar (50%) lo harán sin ningún coste. Los pacientes asignados a recibir una vigilancia clínica serán monitorizados de forma estrecha y serán los primeros informados de los resultados del estudio; en caso que dichos resultados fuesen claramente favorables al tratamiento con Expansión Rápida Maxilar, se les facilitará a estos pacientes en la medida de lo posible que se sometan al mismo.

¿Qué incomodidades o riesgos puede suponer mi participación en el estudio?

La Expansión Rápida Maxilar es un tratamiento seguro y prácticamente exento de efectos secundarios. Durante la activación es posible la aparición de discomfort o dolor dental o de la raíz nasal, inflamación o aparición de pequeños hematomas gingivales que se manejan de forma conservadora y con analgesia a dosis ajustadas a edad y peso. Además, como parte del objetivo de la expansión maxilar, durante el período de activación se observará un progresivo aumento en el espacio entre los incisivos centrales superiores (diastema) que desaparece a las pocas semanas por compensación de los movimientos dentales y de erupción fisiológicos posteriores.

¿Cómo van a ser tratados mis datos?

Toda la información que se registrará de usted será estrictamente confidencial, conforme con al Real Decreto 1720/2007, de 21 de Diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal. En todo momento se mantendrá el anonimato de los pacientes y para ello, en ninguno de los documentos del estudio aparecerá su nombre, sino que le será asignado un número que será el que se utilice en todos ellos. En todos los informes escritos y publicaciones, sólo aparecerá su número de referencia. Sólo el médico responsable del estudio guardará en condiciones de seguridad, la lista que relaciona los nombres de los pacientes con los números de referencia asignados a cada uno. Sólo tendrán acceso a los datos del estudio el personal de centro que participa en él. Los resultados del estudio siempre serán presentados de manera global y nunca de forma individualizada.

¿Mi participación me supondrá algún coste o compensación económica?

Su participación en este estudio no supondrá para usted ningún coste económico, así como tampoco será recompensado económicamente por ello.

El Promotor del estudio dispone de una póliza de seguros en cumplimiento del Real Decreto 1090/2015 que le proporcionará la compensación e indemnización en caso de menoscabo de su salud o de lesiones que pudieran producirse en relación con su participación en el estudio.

Si usted tiene alguna duda o quiere más información, no dude en consultar con el médico responsable que le está solicitando este consentimiento o por correo electrónico en ermestudio@osakidetza.eus

GRACIAS POR LEER ESTA INFORMACIÓN

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LOS PACIENTES

Título del estudio:

“Expansión Rápida Maxilar en el tratamiento del Síndrome de Apnea Hipopnea Pediátrico

Residual tras Adenoamigdalectomía: Ensayo clínico aleatorizado y controlado”

Servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial. Hospital Universitario Araba (Vitoria-Gasteiz)

Yo, (nombre y apellidos)

manifiesto que he sido informado/a del presente estudio y:

- He leído y entendido la hoja de información que se me ha entregado.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- Comprendo que mi participación es voluntaria.
- Comprendo que puedo retirarme del estudio:
 - Cuando quiera.
 - Sin tener que dar explicaciones.
 - Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.
- Comprendo que mi participación en el estudio no conlleva ningún perjuicio para mi salud.
- He sido informado/a de que mis datos personales serán protegidos, que los resultados de mi evaluación personal serán estrictamente confidenciales.

EN CONSECUENCIA DOY MI CONSENTIMIENTO PARA FORMAR PARTE DE ESTE PROYECTO DE INVESTIGACION

Firma progenitor 1/tutor/a

Firma progenitor 2/tutor/a

Nombre, Apellidos:

Nombre, Apellidos:

.....

.....

DNI:

DNI:

Firma del médico responsable:

Nombre, Apellidos:.....

Nº Colegiado:

Fecha / / 20.....

APÉNDICE III: COMPARACIÓN DE MEDIANAS, POR PROTOCOLO (PP)

Tabla 4'. Variables demográficas en T₁ entre los grupos (PP)

	ERM <i>n</i> =6 mediana [IC]	CTR <i>n</i> =10 mediana [IC]	<i>p</i> ^a	<i>n</i>
Edad en T ₁	7,52 [5,68;9,36]	7,10 [5,87;8,33]	0,650	16
Género:			0,588	16
Varón	83,3% [35,9%;99,6%]	60,0% [26,2%;87,8%]		
Mujer	16,7% [0,42%;64,1%]	40,0% [12,2%;73,8%]		

T₁: Evaluación inicial (tras adenoamigdalectomía); PP: *Per Protocol*, análisis por protocolo; ERM: Expansión rápida maxilar; CTR: Grupo control; IC95: Intervalo de confianza del 95%.

^a Comparación de medianas mediante prueba U de Mann-Wittney

Tabla 6'. Comparación de variables antropométricas en T₁ y T₂ entre los grupos (PP)

	ERM <i>n</i> =6 mediana [IC]	CTR <i>n</i> =10 mediana [IC]	<i>p</i> ^a	<i>n</i>
<i>Variables antropométricas en T₁</i>				
IMC en T ₁ (kg/m ²)	18,0 [15,9;20,0]	18,0 [15,7;20,4]	0,974	16
P. cervical T ₁ (cm)	28,4 [26,0;30,8]	28,2 [26,9;29,6]	0,890	15
<i>Variables antropométricas en T₂</i>				
IMC en T ₂ (kg/m ²)	18,5 [16,1;20,9]	19,3 [15,5;23,1]	0,682	15
P. cervical T ₂ (cm)	31,1 [28,5;33,6]	30,2 [27,8;32,5]	0,529	15

T₁: Evaluación inicial; T₂: Evaluación final; PP: *Per Protocol*, análisis por protocolo; ERM: Expansión rápida maxilar; CTR: Grupo control; IC95: Intervalo de confianza del 95%; IMC: Índice de masa corporal; P. cervical: Perímetro cervical.

^a Comparación de medianas mediante prueba U de Mann-Wittney

Tabla 8'. Comparación exploración ORL en T₁ y T₂ entre los grupos (PP)

	ERM <i>n</i> =6 mediana [IC95]	CTR <i>n</i> =10 mediana [IC95]	<i>p</i> ^a	<i>n</i>
<i>Exploración ORL en T₁</i>				
Amígdalas en T ₁			0,302	16
0	33,3% [4,33%;77,7%]	70,0% [34,8%;93,3%]		
I	66,7% [22,3%;95,7%]	30,0% [6,67%;65,2%]		
Adenoides en T ₁			0,999	16
I	33,3% [4,33%;77,7%]	30,0% [6,67%;65,2%]		
II	66,7% [22,3%;95,7%]	70,0% [34,8%;93,3%]		
<i>Exploración ORL en T₂</i>				
Amígdalas en T ₂			0,136	15
0	33,3% [4,33%;77,7%]	77,8% [40,0%;97,2%]		
I	66,7% [22,3%;95,7%]	22,2% [2,81%;60,0%]		
Adenoides en T ₂			0,201	15
I	16,7% [0,42%;64,1%]	44,4% [13,7%;78,8%]		
II	16,7% [0,42%;64,1%]	44,4% [13,7%;78,8%]		
III	66,7% [22,3%;95,7%]	11,1% [0,28%;48,2%]		

Tabla 8'. Comparación exploración ORL en T₁ y T₂ entre los grupos (PP)

	ERM <i>n</i> =6 mediana [IC95]	CTR <i>n</i> =10 mediana [IC95]	<i>p</i> ^a	<i>n</i>
T ₁ : Evaluación inicial; T ₂ : Evaluación final; PP: <i>Per Protocol</i> , análisis por protocolo; ERM: Expansión rápida maxilar; CTR: Control; IC95: Intervalo de confianza del 95%.				
^a Comparación de medianas mediante prueba U de Mann-Wittney				

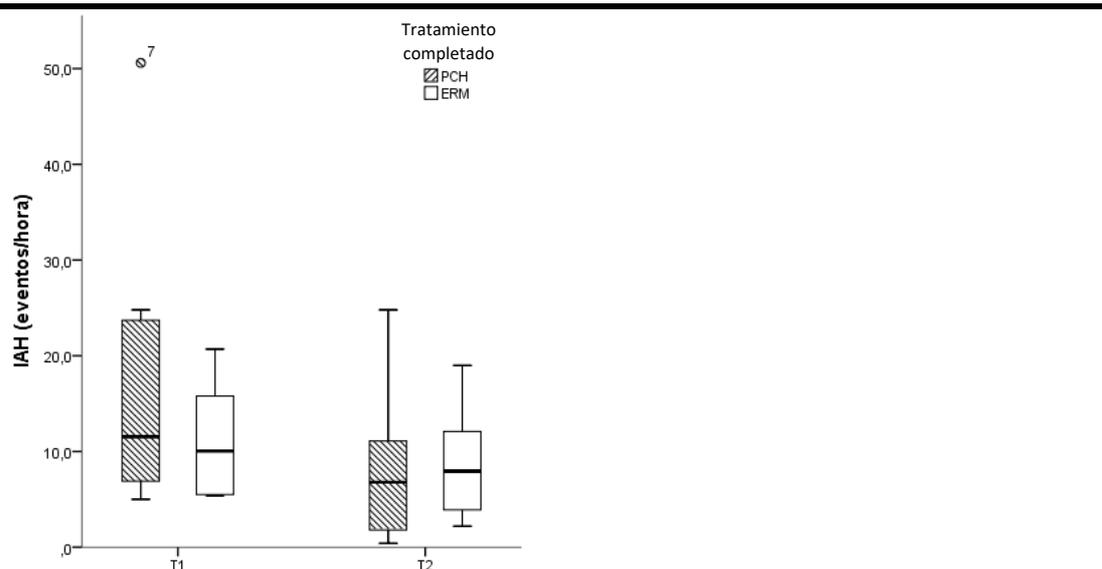
Tabla 10'. Comparación de variables respiratorias en T₀, T₁ y T₂ entre los grupos (PP)

	ERM <i>n</i> =6 mediana [IC95]	CTR <i>n</i> =10 mediana [IC95]	<i>p</i> ^a	<i>n</i>
<i>Variables respiratorias en T₀</i>				
IAH en T ₀ (ev.h ⁻¹)	17,7 [4,92;30,5]	22,8 [12,9;32,6]	0,460	16
IAHO en T ₀ (ev.h ⁻¹)	16,5 [7,47;25,4]	18,0 [8,63;27,4]	0,772	16
T90 en T ₀ (%TST)	1,90 [-2,42;6,23]	2,57 [-0,71;5,85]	0,769	16
SaO ₂ min en T ₀ (%SaO ₂)	74,5 [51,0;98,0]	82,6 [79,0;86,2]	0,421	16
IDO en T ₀ (desat.h ⁻¹)	7,30 [0,94;13,7]	18,1 [7,08;29,2]	0,068	16
<i>Variables respiratorias en T₁</i>				
IAH en T ₁ (ev.h ⁻¹)	11,2 [4,79;17,7]	16,1 [6,20;26,1]	0,351	16
IAHO en T ₁ (ev.h ⁻¹)	10,2 [3,55;16,8]	12,1 [5,56;18,7]	0,626	16
T90 en T ₁ (%TST)	0,33 [-0,52;1,19]	0,09 [-0,11;0,29]	0,509	16
SaO ₂ min en T ₁ (%SaO ₂)	89,5 [83,2;95,8]	88,3 [85,8;90,8]	0,668	16
IDO en T ₁ (desat.h ⁻¹)	6,57 [-0,69;13,8]	8,24 [4,70;11,8]	0,618	16
<i>Variables respiratorias en T₂</i>				
IAH en T ₂ (ev.h ⁻¹)	8,85 [2,48;15,2]	8,42 [1,97;14,9]	0,911	15
IAHO en T ₂ (ev.h ⁻¹)	7,48 [0,79;14,2]	7,48 [1,34;13,6]	0,999	15
T90 en T ₂ (%TST)	0,68 [-0,43;1,79]	0,01 [-0,01;0,04]	0,181	15
SaO ₂ min en T ₂ (%SaO ₂)	85,7 [76,2;95,1]	89,3 [85,9;92,7]	0,386	15
IDO en T ₂ (desat.h ⁻¹)	2,90 [-0,25;6,05]	1,16 [0,36;1,95]	0,221	15

T₀: Evaluación retrospectiva; T₁: Evaluación inicial; T₂: Evaluación final; PP: *Per Protocol*, análisis por protocolo; ERM: Expansión rápida maxilar; CTR: Control; IC: Intervalo de confianza; IAH: Índice de apnea hipopnea; ev.h⁻¹: eventos por hora; IAHO: Índice de apnea hipopnea obstructivo; T90: Porcentaje de tiempo de sueño pasado con saturación de O₂ menor del 90%; %TST: Porcentaje del tiempo total de sueño; SaO₂min: Porcentaje de saturación de O₂ mínimo; %SaO₂: Porcentaje de saturación de O₂; IDO: Índice de desaturación; desat.h⁻¹: Desaturaciones por hora.

^a Comparación de medianas mediante prueba U de Mann-Wittney

Figura 4'. Diagrama de cajas con la evolución del IAH en el grupo ERM y el grupo CTR (PP).



a) IAH en T₁ y T₂, en los grupos tratados con práctica clínica habitual vs expansión rápida maxilar (PP)

IAH: Índice de apnea hipopnea; T₁: Evaluación inicial; T₂: Evaluación final; ERM; Expansión rápida maxilar; CTR: Grupo control; PP: Per Protocol, análisis por protocolo.

Tabla 12'. Comparación de las diferencias en el IAH entre T₁ y T₂ entre grupos (PP)

	ERM <i>n</i> =6	CTR <i>n</i> =10	<i>p</i> ^a	<i>n</i>
	mediana [IC95]	mediana [IC95]		
ΔIAH T ₁ -T ₂ (ev.h ⁻¹)	-2,40 [-9,35;4,55]	-8,23 [-18,78;2,32]	0,293	15

IAH: Índice de apnea hipopnea; T₁: Evaluación inicial; T₂: Evaluación final; PP: Per Protocol, análisis por protocolo; ERM: Expansión rápida maxilar; CTR: Grupo control; IC95: Intervalo de confianza del 95%; ΔIAH T₁-T₂: Cambio en el IAH entre T₁ y T₂; ev.h⁻¹; Eventos por hora.

^a Comparación de medianas mediante prueba U de Mann-Wittney

Tabla 14'. Comparación de las diferencias en el IAHO entre T₁ y T₂ entre grupos (PP)

	ERM <i>n</i> =6	CTR <i>n</i> =10	<i>p</i> ^a	<i>n</i>
	mediana [IC95]	mediana [IC95]		
ΔIAHO T ₁ -T ₂ (ev.h ⁻¹)	-2,70 [-9,72;4,32]	-5,33 [-13,23;2,56]	0,558	15

IAHO: Índice de apnea hipopnea obstructivo; T₁: Evaluación inicial; T₂: Evaluación final; PP: Per Protocol, análisis por protocolo; ERM: Expansión rápida maxilar; CTR: Grupo control; IC95: Intervalo de confianza del 95%; ΔIAHO T₁-T₂: Cambio en el IAHO entre T₁ y T₂; ev.h⁻¹; Eventos por hora.

^a Comparación de medianas mediante prueba U de Mann-Wittney

Tabla 16'. Comparación de las diferencias en el T90 entre T₁ y T₂ entre grupos (PP)

	ERM <i>n</i> =6	CTR <i>n</i> =10	<i>p</i> ^a	<i>n</i>
	mediana [IC95]	mediana [IC95]		
ΔT90 T ₁ -T ₂ (%TST)	0,35 [-0,55;1,25]	-0,09 [-0,32;0,15]	0,275	15

Tabla 16'. Comparación de las diferencias en el T90 entre T₁ y T₂ entre grupos (PP)

	ERM <i>n</i> =6 mediana [IC95]	CTR <i>n</i> =10 mediana [IC95]	<i>p</i> ^a	<i>n</i>
T90: Porcentaje de tiempo de sueño pasado con saturación de O ₂ menor del 90%; T ₁ : Evaluación inicial; T ₂ : Evaluación final; PP: <i>Per Protocol</i> , análisis por protocolo; ERM: Expansión rápida maxilar; CTR: Grupo control; IC95: Intervalo de confianza del 95%; ΔT90 T ₁ -T ₂ : Cambio en el T90 entre T ₁ y T ₂ ; %TST: Porcentaje del tiempo total de sueño.				

^a Comparación de medianas mediante prueba U de Mann-Wittney

Tabla 18'. Comparación de diferencias en la SaO₂min entre T₁ y T₂ entre grupos (PP)

	ERM <i>n</i> =6 mediana [IC95]	CTR <i>n</i> =10 mediana [IC95]	<i>p</i> ^a	<i>n</i>
ΔSaO ₂ min T ₁ -T ₂ (%SaO ₂)	-3,83 [-8,99;1,33]	1,22 [-1,32;3,77]	0,058	15

SaO₂min: Porcentaje de saturación de O₂ mínimo; T₁: Evaluación inicial; T₂: Evaluación final; PP: *Per Protocol*, análisis por protocolo; ERM: Expansión rápida maxilar; CTR: Grupo control; IC95: Intervalo de confianza del 95%; %SaO₂: Porcentaje de saturación de O₂.

^a Comparación de medianas mediante prueba U de Mann-Wittney

Tabla 20'. Comparación de diferencias en el IDO entre T₁ y T₂ entre grupos (PP)

	ERM <i>n</i> =6 mediana [IC95]	CTR <i>n</i> =10 mediana [IC95]	<i>p</i> ^a	<i>n</i>
ΔIDO T ₁ -T ₂ (desat.h ⁻¹)	-3,67 [-10,30;2,97]	-6,62 [-10,53;-2,72]	0,363	15

IDO: Índice de desaturación; T₁: Evaluación inicial; T₂: Evaluación final; PP: *Per Protocol*, análisis por protocolo; ERM: Expansión rápida maxilar; CTR: Grupo control; IC95: Intervalo de confianza del 95%; desat.h⁻¹: Desaturaciones por hora.

^a Comparación de medianas mediante prueba U de Mann-Wittney

Tabla 21'. Comparación de diferencias en las variables respiratorias entre T₁-T₂ entre los grupos (PP)

	ERM <i>n</i> =6 mediana [IC95]	CTR <i>n</i> =10 mediana [IC95]	<i>p</i> ^a	<i>n</i>
IAH <3 en T ₂			0,604	15
IAH <3 (curación)	16,7% [0,42%;64,1%]	33,3% [7,49%;70,1%]		15
IAH ≥3 (residual)	83,3% [35,9%;99,6%]	66,7% [29,9%;92,5%]		15
%Δ IAH T ₁ -T ₂ (%)	14,7 [-40,18;69,5]	36,2 [-17,25;89,6]	0,508	15

T₁: Evaluación inicial; T₂: Evaluación final; PP: *Per Protocol*, análisis por protocolo; ERM: Expansión rápida maxilar; CTR: Grupo control; IC95: Intervalo de confianza al 95%; IAH: Índice de apnea hipopnea; %Δ IAH T₁-T₂: Porcentaje de cambio en el IAH entre T₁ y T₂

^a Comparación de medianas mediante prueba U de Mann-Wittney

Tabla 23'. Comparación de cuestionarios en T₁ y T₂ entre los grupos (PP)

	ERM <i>n</i> =6 mediana [IC95]	CTR <i>n</i> =10 mediana [IC95]	<i>p</i> ^a	<i>n</i>
<i>Cuestionarios en T₁</i>				
OSA-18 en T ₁	59,7 [35,3;84,0]	63,4 [45,4;81,4]	0,768	16
ADHD-IV en T ₁	15,7 [6,50;24,8]	22,9 [12,5;33,3]	0,233	16
ABS en T ₁	7,17 [2,90;11,4]	10,3 [8,36;12,2]	0,134	16
<i>Cuestionarios en T₂</i>				
OSA-18 en T ₂	39,6 [23,0;56,2]	45,3 [33,1;57,6]	0,491	15
ADHD-IV en T ₂	13,8 [2,37;25,2]	14,1 [7,67;20,5]	0,952	15
ABS en T ₂	8,80 [3,15;14,4]	5,67 [3,36;7,97]	0,216	15

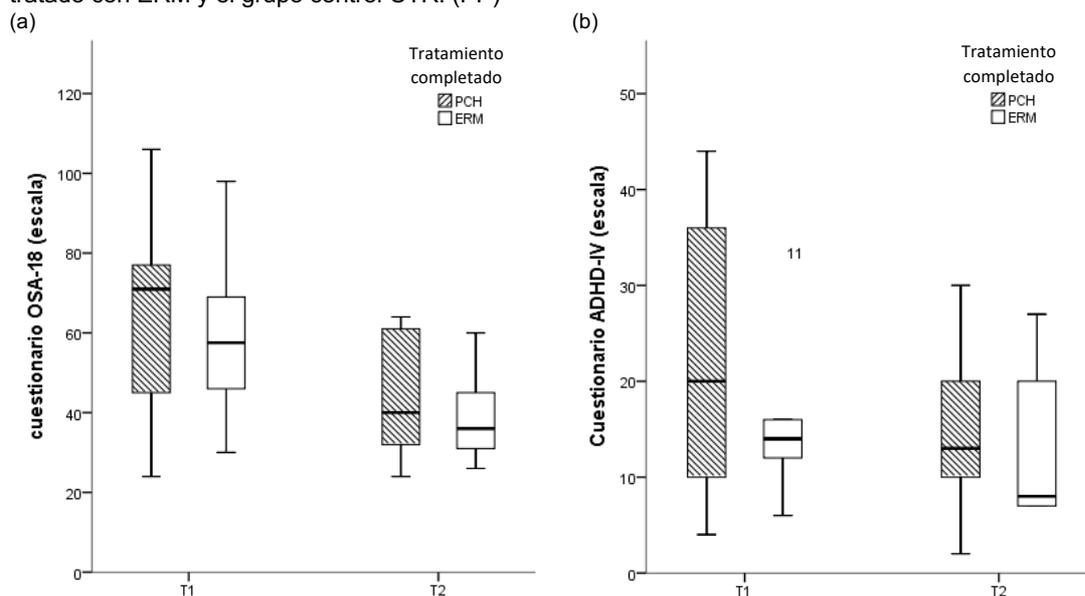
Tabla 23'. Comparación de cuestionarios en T₁ y T₂ entre los grupos (PP)

	ERM n=6	CTR n=10	p ^a	n
	mediana [IC95]	mediana [IC95]		

T₁: Evaluación inicial; T₂: Evaluación final; PP: *Per Protocol*, análisis por protocolo; ERM: Expansión rápida maxilar; CTR: Grupo control; DS: Desviación estándar; OSA-18: Cuestionario de calidad de vida relacionada con la AOS pediátrica; ADHD-IV: Cuestionario de síntomas de hiperactividad y déficit de atención; ABS: Cuestionario propio de absentismo laboral y escolar.

^a Comparación de medianas mediante prueba U de Mann-Wittney.

Figura 5'. Diagrama de cajas con la evolución del cuestionario OSA-18 (a) y ADHD-IV (b), en el grupo tratado con ERM y el grupo control CTR. (PP)



OSA-18: Cuestionario de calidad de vida OSA-18; ADHD-IV: Cuestionario de síntomas de hiperactividad y déficit de atención; T₁: Evaluación inicial; T₂: Evaluación final; ERM: Expansión rápida maxilar; CTR: Grupo control; PP: *Per Protocol*, análisis por protocolo.

Tabla 25'. Comparación de diferencias en el cuestionario OSA-18 entre T₁ y T₂ entre grupos (PP)

	ERM n=6	CTR n=10	p ^a	n
	mediana [IC95]	mediana [IC95]		
ΔOSA-18T ₁ -T ₂ (escala)	-26,00 [-56,20;4,20]	-22,44 [-41,79;-3,10]	0,802	15

OSA-18: Cuestionario de calidad de vida relacionado con el sueño; T₁: Evaluación inicial; T₂: Evaluación final; PP: *Per Protocol*, análisis por protocolo; ERM: Expansión rápida maxilar; CTR: Grupo control; IC95: Intervalo de confianza del 95%; ΔOSA-18T₁-T₂: Cambio en el cuestionario OSA-18 entre T₁ y T₂

^a Comparación de medianas mediante prueba U de Mann-Wittney

Tabla 27'. Comparación de diferencias en el cuestionario ADHD-IV entre T₁ y T₂ entre grupos (PP)

	ERM n=6	CTR n=10	p ^a	n
	mediana [IC95]	mediana [IC95]		
ΔADHD T ₁ -T ₂ (escala)	-2,40 [-8,77;3,97]	-10,78 [-21,36;-0,19]	0,131	15

ADHD-IV: Cuestionario de síntomas de hiperactividad y déficit de atención; T₁: Evaluación inicial; T₂: Evaluación final; PP: *Per Protocol*, análisis por protocolo; ERM: Expansión rápida maxilar; CTR: Grupo control; IC95: Intervalo de confianza del 95%; ΔADHD T₁-T₂: Cambio en el cuestionario ADHD-IV entre T₁ y T₂.

^a Comparación de medianas mediante prueba U de Mann-Wittney

Tabla 29'. Comparación de diferencias en el cuestionario ADHD-IV entre T₁ y T₂ entre grupos (PP)

	ERM <i>n</i> =6 mediana [IC95]	CTR <i>n</i> =10 mediana [IC95]	<i>p</i> ^a	<i>n</i>
ΔABS T ₁ -T ₂ (escala)	0,60 [-4,64;5,84]	-4,44 [-7,05;-1,83]	0,056	15

ABS: Cuestionario propio de absentismo laboral y escolar; T₁: Evaluación inicial; T₂: Evaluación final; PP: *Per Protocol*, análisis por protocolo; ERM: Expansión rápida maxilar; CTR: Grupo control; IC95: Intervalo de confianza del 95%; ΔABS T₁-T₂: Cambio en el cuestionario ABS entre T₁ y T₂.

^a Comparación de medianas mediante prueba U de Mann-Wittney

Tabla 31'. Comparación de las mediciones dentofaciales en T₁ y T₂ entre los grupos (PP)

	ERM <i>n</i> =6 mediana [IC95]	CTR <i>n</i> =10 mediana [IC95]	<i>p</i>	<i>n</i>
<i>Exploración dentofacial en T₁</i>				
DIC maxilar en T ₁ (mm)	29,5 [26,9;32,0]	30,3 [28,9;31,7]	0,499	16
DIC mandibular en T ₁ (mm)	24,3 [21,9;26,7]	25,0 [23,8;26,3]	0,517	16
SNA en T ₁ (°)	79,0 [75,6;82,4]	80,2 [78,3;82,1]	0,470	16
SNB en T ₁ (°)	73,7 [70,7;76,6]	73,9 [71,6;76,2]	0,882	16
ANB en T ₁ (°)	5,33 [3,62;7,05]	5,80 [4,23;7,37]	0,636	16
<i>Exploración dentofacial en T₂</i>				
DIC maxilar en T ₂ (mm)	32,9 [29,8;35,9]	30,8 [29,1;32,5]	0,167	15
DIC mandibular en T ₂ (mm)	26,6 [24,3;28,9]	25,4 [23,9;26,8]	0,292	15
SNA en T ₂ (°)	78,8 [74,8;82,8]	78,4 [76,1;80,8]	0,844	15
SNB en T ₂ (°)	74,0 [70,3;77,7]	73,6 [70,0;77,1]	0,831	15
ANB en T ₂ (°)	5,40 [2,05;8,75]	4,89 [2,33;7,45]	0,762	15

T₁: Evaluación inicial; T₂: evaluación final; PP: *Per Protocol*, análisis por protocolo; IC95: Intervalo de confianza del 95%; ERM: Expansión rápida maxilar; CTR: Grupo control; DIC: distancia intercanina.

^a Comparación de medianas mediante prueba U de Mann-Wittney

Tabla 33'. Comparación de diferencias en la DIC maxilar entre T₁ y T₂ entre grupos (PP)

	ERM <i>n</i> =6 mediana [IC95]	CTR <i>n</i> =10 mediana [IC95]	<i>p</i> ^a	<i>n</i>
ΔDIC maxilar T ₁ -T ₂ (mm)	3,41 [2,69;4,13]	0,51 [-0,26;1,28]	<0,001	15

DIC: Distancia intercanina; T₁: Evaluación inicial; T₂: Evaluación final; PP: *Per Protocol*, análisis por protocolo; ERM: Expansión rápida maxilar; CTR: Grupo control; IC95: Intervalo de confianza del 95%; ΔDIC maxilar T₁-T₂: Cambio en la distancia intercanina maxilar entre T₁ y T₂.

^a Comparación de medianas mediante prueba U de Mann-Wittney

Tabla 35'. Comparación de diferencias en la DIC mandibular entre T₁ y T₂ entre grupos (PP)

	ERM <i>n</i> =6 mediana [IC95]	CTR <i>n</i> =10 mediana [IC95]	<i>p</i> ^a	<i>n</i>
ΔDIC mandibular T ₁ -T ₂ (mm)	2,30 [1,21;3,39]	0,39 [-0,69;1,46]	0,010	15

DIC: Distancia intercanina; T₁: Evaluación inicial; T₂: Evaluación final; PP: *Per Protocol*, análisis por protocolo; ERM: Expansión rápida maxilar; CTR: Grupo control; IC95: Intervalo de confianza del 95%; ΔDIC maxilar T₁-T₂: Cambio en la distancia intercanina maxilar entre T₁ y T₂.

^a Comparación de medianas mediante prueba U de Mann-Wittney

Tabla 37'. Comparación de diferencias en el ángulo SNA entre T₁ y T₂ entre grupos (PP)

	ERM <i>n</i> =6 mediana [IC95]	CTR <i>n</i> =10 mediana [IC95]	<i>p</i> ^a	<i>n</i>
ΔSNA T ₁ -T ₂ (°)	-1,56 [-2,33;-0,78]	-0,20 [-1,82;1,42]	0,086	15

SNA: Ángulo *Sella-Nasion-punto A*; T₁: Evaluación inicial; T₂: Evaluación final; PP: *Per Protocol*, análisis por protocolo; ERM: Expansión rápida maxilar; CTR: Grupo control; IC95: Intervalo de confianza del 95%; ΔSNAT₁-T₂: Cambio en el ángulo *Sella-Nasion-punto A* entre T₁ y T₂.

^a Comparación de medianas mediante prueba U de Mann-Wittney

Tabla 39'. Comparación de diferencias en el ángulo SNB entre T₁ y T₂ entre grupos (PP)

	ERM <i>n</i> =6 mediana [IC95]	CTR <i>n</i> =10 mediana [IC95]	<i>p</i> ^a	<i>n</i>
ΔSNB T ₁ -T ₂ (°)	-0,11 [-2,40;2,18]	0,20 [-0,36;0,76]	0,766	15

SNB: Ángulo *Sella-Nasion-punto B*; T₁: Evaluación inicial; T₂: Evaluación final; PP: *Per Protocol*, análisis por protocolo; ERM: Expansión rápida maxilar; CTR: Grupo control; IC95: Intervalo de confianza del 95%; ΔSNB T₁-T₂: Cambio en el ángulo *Sella-Nasion-punto B* entre T₁ y T₂.

^a Comparación de medianas mediante prueba U de Mann-Wittney

Tabla 41'. Comparación de diferencias en el ángulo ANB entre T₁ y T₂ entre grupos (PP)

	ERM <i>n</i> =6 mediana [IC95]	CTR <i>n</i> =10 mediana [IC95]	<i>p</i> ^a	<i>n</i>
ΔANB T ₁ -T ₂ (°)	-1,00 [-2,92;0,92]	0,20 [-1,42;1,82]	0,261	15

ANB: Ángulo *punto A-Nasion-punto B*; T₁: Evaluación inicial; T₂: Evaluación final; PP: *Per Protocol*, análisis por protocolo; ERM: Expansión rápida maxilar; CTR: Grupo control; IC95: Intervalo de confianza del 95%; ΔANB T₁-T₂: Cambio en el ángulo *punto A-Nasion-punto B* entre T₁ y T₂.

^a Comparación de medianas mediante prueba U de Mann-Wittney

APÉNDICE IV: COMPARACIÓN DE MEDIAS, POR INTENCIÓN DE TRATAR (ITT)

Tabla 6''. Comparación de variables antropométricas en T₁ y T₂ entre los grupos (ITT)

	ERM <i>n</i> =8 media (DS)	CTR <i>n</i> =8 media (DS)	<i>p</i>	<i>n</i>
<i>Variables antropométricas en T₁</i>				
IMC en T ₁ (kg/m ²)	17,0 (2,47)	19,0 (2,87)	0,158	16
P. cervical T ₁ (cm)	28,0 (1,73)	28,6 (1,94)	0,563	15
<i>Variables antropométricas en T₂</i>				
IMC en T ₂ (kg/m ²)	17,6 (2,55)	20,5 (4,90)	0,193	15
P. cervical T ₂ (cm)	30,1 (2,85)	31,1 (2,75)	0,498	15

T₁: evaluación inicial; T₂: evaluación final; ITT: *Intention To Treat*, análisis por intención de tratar; ERM: Expansión rápida maxilar; CTR: Grupo control DS: Desviación estándar; IMC: Índice de masa corporal; P. cervical: Perímetro cervical.

^a Comparación de medias mediante prueba *t* de Student

Tabla 8''. Comparación exploración ORL en T₁ y T₂ entre los grupos (ITT)

	ERM <i>n</i> =8 n (%)	CTR <i>n</i> =8 n (%)	<i>p</i>	<i>n</i>
<i>Exploración ORL en T₁</i>				
Amígdalas en T ₁			0,999	16
0	4 (50,0%)	5 (62,5%)		
I	4 (50,0%)	3 (37,5%)		
Adenoides en T ₁			0,282	16
I	4 (50,0%)	1 (12,5%)		
II	4 (50,0%)	7 (87,5%)		
<i>Exploración ORL en T₂</i>				
Amígdalas en T ₂			0,608	15
0	4 (50,0%)	5 (71,4%)		
I	4 (50,0%)	2 (28,6%)		
Adenoides en T ₂			0,301	15
I	3 (37,5%)	2 (28,6%)		
II	1 (12,5%)	4 (57,1%)		
III	4 (50,0%)	1 (14,3%)		

T₁: evaluación inicial; T₂: evaluación final; ITT: *Intention To Treat*, análisis por intención de tratar; ERM: Expansión rápida maxilar; CTR: Grupo control.

^a Comparación de medias mediante prueba *t* de Student

Tabla 10''. Comparación de variables respiratorias en T₀, T₁ y T₂ entre los grupos (ITT)

	ERM <i>n</i> =8 media (SD)	CTR <i>n</i> =8 media (SD)	<i>p</i> ^a	<i>n</i>
<i>Variables respiratorias en T₀</i>				
IAH en T ₀ (ev.h ⁻¹)	16,9 (10,6)	24,9 (14,7)	0,239	16
IAHO en T ₀ (ev.h ⁻¹)	14,5 (7,00)	20,1 (13,9)	0,334	16
T90 en T ₀ (%TST)	1,68 (3,55)	2,96 (5,09)	0,568	16
SaO ₂ min en T ₀ (%SaO ₂)	76,9 (19,6)	82,2 (4,95)	0,475	16
IDO en T ₀ (desat.h ⁻¹)	8,96 (6,03)	19,4 (17,0)	0,139	16
<i>Variables respiratorias en T₁</i>				

Tabla 10''. Comparación de variables respiratorias en T₀, T₁ y T₂ entre los grupos (ITT)

	ERM <i>n</i> =8 media (SD)	CTR <i>n</i> =8 media (SD)	<i>p</i> ^a	<i>n</i>
IAH en T ₁ (ev.h ⁻¹)	12,6 (6,89)	16,0 (15,3)	0,581	16
IAHO en T ₁ (ev.h ⁻¹)	10,9 (5,87)	11,9 (10,2)	0,826	16
T90 en T ₁ (%TST)	0,25 (0,71)	0,11 (0,32)	0,627	16
SaO ₂ min en T ₁ (%SaO ₂)	88,9 (5,30)	88,6 (3,70)	0,915	16
IDO en T ₁ (desat.h ⁻¹)	8,22 (7,38)	7,00 (3,44)	0,680	16
<i>Variables respiratorias en T₂</i>				
IAH en T ₂ (ev.h ⁻¹)	8,89 (5,25)	8,26 (9,61)	0,881	15
IAHO en T ₂ (ev.h ⁻¹)	7,40 (5,55)	7,57 (9,10)	0,966	15
T90 en T ₂ (%TST)	0,52 (0,94)	0,00 (0,00)	0,159	15
SaO ₂ min en T ₂ (%SaO ₂)	85,9 (7,97)	90,1 (3,98)	0,210	15
IDO en T ₂ (desat.h ⁻¹)	2,48 (2,65)	1,14 (1,19)	0,229	15

T₀: Evaluación retrospectiva; T₁: Evaluación inicial; T₂: Evaluación final; ITT: *Intention To Treat*, análisis por intención de tratar; ERM: Expansión rápida maxilar; CTR: Grupo control; DS: Desviación estándar; IAH: Índice de apnea hipopnea; ev.h⁻¹: Eventos por hora; IAHO: Índice de apnea hipopnea obstructivo; T90: Porcentaje de tiempo de sueño pasado con saturación de O₂ menor del 90%; %TST: Porcentaje del tiempo total de sueño; SaO₂min: Porcentaje de saturación de O₂ mínimo; %SaO₂: Porcentaje de saturación de O₂; IDO: Índice de desaturación; desat.h⁻¹: Desaturaciones por hora.

^a Comparación de medias mediante prueba t de Student

Tabla 12''. Comparación de las diferencias en el IAH entre T₁ y T₂ entre grupos (ITT)

	ERM <i>n</i> =8 media (DS)	CTR <i>n</i> =8 media (DS)	<i>p</i> ^a	<i>n</i>
ΔIAH T ₁ -T ₂ (ev.h ⁻¹)	-3,72 (7,81)	-8,39 (14,95)	0,478	15

IAH: Índice de apnea hipopnea; T₁: Evaluación inicial; T₂: Evaluación final; ITT: *Intention To Treat*, análisis por intención de tratar; ERM: Expansión rápida maxilar; CTR: Grupo control; IC95: Intervalo de confianza del 95%; ΔIAH T₁-T₂: Cambio en el IAH entre T₁ y T₂; ev.h⁻¹: Eventos por hora.

^a Comparación de medias mediante prueba t de Student.

Tabla 14''. Comparación de las diferencias en el IAHO entre T₁ y T₂ entre grupos (ITT)

	ERM <i>n</i> =8 media (DS)	CTR <i>n</i> =8 media (DS)	<i>p</i> ^a	<i>n</i>
ΔIAHO T ₁ -T ₂ (ev.h ⁻¹)	-3,52 (6,73)	-5,14 (11,3)	0,748	15

IAHO: Índice de apnea hipopnea obstructivo; T₁: Evaluación inicial; T₂: Evaluación final; ITT: *Intention To Treat*, análisis por intención de tratar; ERM: Expansión rápida maxilar; CTR: Grupo control; IC95: Intervalo de confianza del 95%; ΔIAHO T₁-T₂: Cambio en el IAHO entre T₁ y T₂; ev.h⁻¹: Eventos por hora.

^a Comparación de medias mediante prueba t de Student.

Tabla 16''. Comparación de las diferencias en el T90 entre T₁ y T₂ entre grupos (ITT)

	ERM <i>n</i> =8 media (DS)	CTR <i>n</i> =8 media (DS)	<i>p</i> ^a	<i>n</i>
ΔT90 T ₁ -T ₂ (ev.h ⁻¹)	0,28 (0,74)	-0,13 (0,34)	0,195	15

T90: Porcentaje de tiempo de sueño pasado con saturación de O₂ menor del 90%; T₁: Evaluación inicial; T₂: Evaluación final; ITT: *Intention To Treat*, análisis por intención de tratar; ERM: Expansión rápida maxilar; CTR: Grupo control; DS: Desviación estándar; ΔT90 T₁-T₂: Cambio en el T90 entre T₁ y T₂; %TST: Porcentaje del tiempo total de sueño.

^a Comparación de medias mediante prueba t de Student.

Tabla 18''. Comparación de las diferencias en SaO₂min entre T₁ y T₂ entre grupos (ITT)

	ERM <i>n</i> =8 media (DS)	CTR <i>n</i> =8 media (DS)	<i>p</i> ^a	<i>n</i>
ΔSaO ₂ min T ₁ -T ₂ (%SaO ₂)	-3,00 (4,63)	1,71 (3,35)	0,041	15

SaO₂min: Porcentaje de saturación de O₂ mínimo; T₁: Evaluación inicial; T₂: Evaluación final; ITT: *Intention To Treat*, análisis por intención de tratar; ERM: Expansión rápida maxilar; CTR: Grupo control; DS: Desviación estándar; %SaO₂: Porcentaje de saturación de O₂.

^a Comparación de medias mediante prueba t de Student.

Tabla 20''. Comparación de las diferencias en IDO entre T₁ y T₂ entre grupos (ITT)

	ERM <i>n</i> =8 media (DS)	CTR <i>n</i> =8 media (DS)	<i>p</i> ^a	<i>n</i>
ΔIDO T ₁ -T ₂ (desat.h ⁻¹)	-5,75 (7,40)	-5,09 (2,96)	0,820	15

IDO: Índice de desaturación; T₁: Evaluación inicial; T₂: Evaluación final; ITT: *Intention To Treat*, análisis por intención de tratar; ERM: Expansión rápida maxilar; CTR: Grupo control; DS: Desviación estándar; desat.h⁻¹: Desaturaciones por hora.

^a Comparación de medias mediante prueba t de Student.

Tabla 21''. Comparación de diferencias en las variables respiratorias entre T₁-T₂ entre los grupos (ITT)

	ERM <i>n</i> =8 Media (DS)	CTR <i>n</i> =8 media (DS)	<i>p</i> ^a	<i>n</i>
IAH <3 en T ₂			0,282	15
IAH <3 (curación)	1 (12,5%)	3 (42,9%)		15
IAH ≥3 (residual)	7 (87,5%)	4 (57,1%)		15
%Δ IAH T ₁ -T ₂ (%)	18,1 (50,1)	38,4 (76,2)	0,560	15

T₁: Evaluación inicial; T₂: Evaluación final; ITT: *Intention To Treat*, análisis por intención de tratar; ERM: Expansión rápida maxilar; CTR: Grupo control; DS: Desviación estándar; IAH: Índice de apnea hipopnea; %Δ IAH T₁-T₂: Porcentaje de cambio en el IAH entre T₁ y T₂

^a Comparación de medias mediante prueba t de Student

Tabla 23''. Comparación de cuestionarios en T₁ y T₂ entre los grupos (ITT)

	ERM <i>n</i> =8 media (DS)	CTR <i>n</i> =8 media (DS)	<i>p</i> ^a	<i>n</i>
<i>Cuestionarios en T₁</i>				
OSA-18 en T ₁	61,1 (20,1)	62,9 (28,4)	0,889	16
ADHD-IV en T ₁	18,5 (10,3)	21,9 (15,5)	0,617	16
ABS en T ₁	7,62 (3,58)	10,6 (2,92)	0,089	16
<i>Cuestionarios en T₂</i>				
OSA-18 en T ₂	46,4 (16,0)	40,1 (14,1)	0,450	15
ADHD-IV en T ₂	15,6 (9,95)	12,4 (6,73)	0,504	15
ABS en T ₂	8,14 (3,89)	5,43 (3,41)	0,191	15

T₁: Evaluación inicial; T₂: Evaluación final; ITT: *Intention To Treat*, análisis por intención de tratar; ERM: Expansión rápida maxilar; CTR: Grupo control; DS: Desviación estándar; OSA-18: Cuestionario de calidad de vida relacionada con la AOS pediátrica; ADHD-IV: Cuestionario de síntomas de hiperactividad y déficit de atención; ABS: Cuestionario propio de absentismo laboral y escolar.

^a Comparación de medias mediante prueba t de Student.

Tabla 25''. Comparación de diferencias en el cuestionario OSA-18 entre T₁ y T₂ entre grupos (ITT)

	ERM <i>n</i> =8 media (DS)	CTR <i>n</i> =8 media (DS)	<i>p</i> ^a	<i>n</i>
ΔOSA-18T ₁ -T ₂ (escala)	-19,14 (23,4)	-28,29 (25,5)	0,498	15

Tabla 25''. Comparación de diferencias en el cuestionario OSA-18 entre T₁ y T₂ entre grupos (ITT)

	ERM <i>n</i> =8 media (DS)	CTR <i>n</i> =8 media (DS)	<i>p</i> ^a	<i>n</i>
OSA-18: Cuestionario de calidad de vida relacionado con el sueño; T ₁ : Evaluación inicial; T ₂ : Evaluación final; ITT: <i>Intention To Treat</i> , análisis por intención de tratar; ERM: Expansión rápida maxilar; CTR: Grupo control; DS: Desviación estándar; ΔOSA-18T ₁ -T ₂ : Cambio en el cuestionario OSA-18 entre T ₁ y T ₂				

^a Comparación de medias mediante prueba t de Student.

Tabla 27'. Comparación de diferencias en el cuestionario ADHD-IV entre T₁ y T₂ entre grupos (ITT)

	ERM <i>n</i> =8 media (DS)	CTR <i>n</i> =8 media (DS)	<i>p</i> ^a	<i>n</i>
ΔADHD T ₁ -T ₂ (escala)	-3,71 (4,79)	-11,86 (15,7)	0,230	15

ADHD-IV: Cuestionario de síntomas de hiperactividad y déficit de atención; T₁: Evaluación inicial; T₂: Evaluación final; PP: *Per Protocol*, análisis por protocolo; ERM: Expansión rápida maxilar; CTR: Grupo control; DS: Desviación estándar; ΔADHD T₁-T₂: Cambio en el cuestionario ADHD-IV entre T₁ y T₂.

^a Comparación de medias mediante prueba t de Student.

Tabla 29''. Comparación de diferencias en el cuestionario ADHD-IV entre T₁ y T₂ entre grupos (ITT)

	ERM <i>n</i> =8 media (DS)	CTR <i>n</i> =8 media (DS)	<i>p</i> ^a	<i>n</i>
ΔABS T ₁ -T ₂ (escala)	-0,29 (3,86)	-5,00 (3,61)	0,036	15

ABS: Cuestionario propio de absentismo laboral y escolar; T₁: Evaluación inicial; T₂: Evaluación final; ITT: *Intention To Treat*, análisis por intención de tratar; ERM: Expansión rápida maxilar; CTR: Grupo control; DS: Desviación estándar; ΔABS T₁-T₂: Cambio en el cuestionario ABS entre T₁ y T₂.

^a Comparación de medias mediante prueba t de Student.

Tabla 31''. Comparación de las mediciones dentofaciales en T₁ y T₂ entre los grupos (ITT)

	ERM <i>n</i> =8 media (DS)	CTR <i>n</i> =8 media (DS)	<i>p</i>	<i>n</i>
<i>Exploración dentofacial en T₁</i>				
DIC maxilar en T ₁ (mm)	29,8 (2,12)	30,2 (2,20)	0,687	16
DIC mandibular en T ₁ (mm)	24,2 (2,00)	25,3 (1,85)	0,246	16
SNA en T ₁ (°)	79,1 (3,36)	80,4 (2,39)	0,407	16
SNB en T ₁ (°)	73,9 (2,75)	73,8 (3,41)	0,937	16
ANB en T ₁ (°)	5,12 (1,46)	6,12 (2,36)	0,328	16
<i>Exploración dentofacial en T₂</i>				
DIC maxilar en T ₂ (mm)	32,8 (2,48)	30,3 (2,22)	0,062	15
DIC mandibular en T ₂ (mm)	26,1 (2,19)	25,6 (2,00)	0,647	15
SNA en T ₂ (°)	78,6 (3,15)	78,6 (3,05)	0,999	15
SNB en T ₂ (°)	74,1 (3,18)	73,3 (4,89)	0,705	15
ANB en T ₂ (°)	4,86 (2,41)	5,29 (3,73)	0,803	15

T₁: Evaluación inicial; T₂: evaluación final; ITT: *Intention To Treat*, análisis por intención de tratar; DS: Desviación estándar; ERM: Expansión rápida maxilar; CTR: Grupo control; DIC: distancia intercanina.

^a Comparación de medias mediante prueba t de Student.

Tabla 33''. Comparación de diferencias en la DIC maxilar entre T₁ y T₂ entre grupos (ITT)

	ERM <i>n</i> =8 media (DS)	CTR <i>n</i> =8 media (DS)	<i>p</i> ^a	<i>n</i>
ΔDIC maxilar T ₁ -T ₂ (mm)	3,02 (1,01)	0,13 (0,61)	<0,001	15

Tabla 33''. Comparación de diferencias en la DIC maxilar entre T₁ y T₂ entre grupos (ITT)

	ERM <i>n</i> =8 media (DS)	CTR <i>n</i> =8 media (DS)	<i>p</i> ^a	<i>n</i>
--	-------------------------------	-------------------------------	-----------------------	----------

DIC: Distancia intercanina; T₁: Evaluación inicial; T₂: Evaluación final; ITT: *Intention To Treat*, análisis por intención de tratar; ERM: Expansión rápida maxilar; CTR: Grupo control; DS: Desviación estándar; ΔDIC maxilar T₁-T₂: Cambio en la distancia intercanina maxilar entre T₁ y T₂.

^a Comparación de medias mediante prueba t de Student.

Tabla 35''. Comparación de diferencias en la DIC mandibular entre T₁ y T₂ entre grupos (ITT)

	ERM <i>n</i> =8 media (DS)	CTR <i>n</i> =8 media (DS)	<i>p</i> ^a	<i>n</i>
--	-------------------------------	-------------------------------	-----------------------	----------

ΔDIC mandibular T₁-T₂ (mm) 1,92 (1,16) 0,27 (1,56) 0,042 15

DIC: Distancia intercanina; T₁: Evaluación inicial; T₂: Evaluación final; ITT: *Intention To Treat*, análisis por intención de tratar; ERM: Expansión rápida maxilar; CTR: Grupo control; DS: Desviación estándar; ΔDIC mandibular T₁-T₂: Cambio en la distancia intercanina mandibular entre T₁ y T₂.

^a Comparación de medias mediante prueba t de Student.

Tabla 37''. Comparación de diferencias en el SNA entre T₁ y T₂ entre grupos (ITT)

	ERM <i>n</i> =8 media (DS)	CTR <i>n</i> =8 media (DS)	<i>p</i> ^a	<i>n</i>
--	-------------------------------	-------------------------------	-----------------------	----------

ΔSNA T₁-T₂ (°) 0,57 (1,27) 1,57 (1,13) 0,147 15

SNA: Ángulo *Sella-Nasion-punto A*; T₁: Evaluación inicial; T₂: Evaluación final; ITT: *Intention To Treat*, análisis por intención de tratar; ERM: Expansión rápida maxilar; CTR: Grupo control; IC95: Intervalo de confianza del 95%; ΔSNAT₁-T₂: Cambio en el ángulo *Sella-Nasion-punto A* entre T₁ y T₂.

^a Comparación de medias mediante prueba t de Student.

Tabla 39''. Comparación de diferencias en el SNB entre T₁ y T₂ entre grupos (ITT)

	ERM <i>n</i> =8 media (DS)	CTR <i>n</i> =8 media (DS)	<i>p</i> ^a	<i>n</i>
--	-------------------------------	-------------------------------	-----------------------	----------

ΔSNB T₁-T₂ (°) -0,14 (0,69) 0,14 (3,39) 0,831 15

SNB: Ángulo *Sella-Nasion-punto B*; T₁: Evaluación inicial; T₂: Evaluación final; ITT: *Intention To Treat*, análisis por intención de tratar; ERM: Expansión rápida maxilar; CTR: Grupo control; IC95: Intervalo de confianza del 95%; ΔSNB T₁-T₂: Cambio en el ángulo *Sella-Nasion-punto B* entre T₁ y T₂.

^a Comparación de medias mediante prueba t de Student.

Tabla 41''. Comparación de diferencias en el ANB entre T₁ y T₂ entre grupos (ITT)

	ERM <i>n</i> =8 media (DS)	CTR <i>n</i> =8 media (DS)	<i>p</i> ^a	<i>n</i>
--	-------------------------------	-------------------------------	-----------------------	----------

ΔANB T₁-T₂ (°) 0,14 (1,34) 1 (2,83) 0,483 15

ANB: Ángulo *punto A-Nasion-punto B*; T₁: Evaluación inicial; T₂: Evaluación final; ITT: *Intention To Treat*, análisis por intención de tratar; ERM: Expansión rápida maxilar; CTR: Grupo control; IC95: Intervalo de confianza del 95%; ΔANB T₁-T₂: Cambio en el ángulo *punto A-Nasion-punto B* entre T₁ y T₂.

^a Comparación de medias mediante prueba t de Student.

APÉNDICE V: COMPARACIÓN DE MEDIAS, POR PROTOCOLO (PP)

Tabla 4^{'''}. Variables demográficas en T₁ entre grupos (PP)

	ERM <i>n</i> =6 media (DS)	CTR <i>n</i> =10 media (DS)	<i>p</i> ^a	<i>n</i>
Edad en T ₁	7,52 (1,75)	7,10 (1,72)	0,650	16
Género			0,588	16
Varón	83,3%	60%		
Mujer	16,7%	40%		

T₁: Evaluación inicial (tras adenoamigdalectomía); PP: *Per Protocol*, análisis por protocolo; ERM: Expansión rápida maxilar; CTR: Grupo control; IC95: Intervalo de confianza del 95%.

^a Comparación de medianas mediante prueba U de Mann-Wittney

Tabla 6^{'''}. Comparación de variables antropométricas en T₁ y T₂ entre los grupos (PP)

	ERM <i>n</i> =6 media (DS)	CTR <i>n</i> =10 media (DS)	<i>p</i>	<i>n</i>
<i>Variables antropométricas en T₁</i>				
IMC en T ₁ (kg/m ²)	18,0 (1,96)	18,0 (3,28)	0,974	16
P. cervical T ₁ (cm)	28,4 (1,95)	28,2 (1,83)	0,890	15
<i>Variables antropométricas en T₂</i>				
IMC en T ₂ (kg/m ²)	18,5 (2,29)	19,3 (4,91)	0,682	15
P. cervical T ₂ (cm)	31,1 (2,44)	30,2 (3,02)	0,529	15

T₁: evaluación inicial; T₂: evaluación final; PP: *Per Protocol*, análisis por protocolo; ERM: Expansión rápida maxilar; CTR: Grupo control DS: Desviación estándar; IMC: Índice de masa corporal; P. cervical: Perímetro cervical.

^a Comparación de medias mediante prueba t de Student

Tabla 8^{'''}. Comparación exploración ORL en T₁ y T₂ entre los grupos (PP)

	ERM <i>n</i> =6 <i>n</i> (%)	CTR <i>n</i> =10 <i>n</i> (%)	<i>p</i>	<i>n</i>
<i>Exploración ORL en T₁</i>				
Amígdalas en T ₁			0,302	16
0	2 (33,3%)	7 (70%)		
I	4 (66,7%)	3 (30%)		
Adenoides en T ₁			0,999	16
I	2 (33,3%)	3 (30%)		
II	4 (66,7%)	7 (70%)		
<i>Exploración ORL en T₂</i>				
Amígdalas en T ₂			0,136	15
0	2 (33,3%)	7 (77,8%)		
I	4 (66,7%)	2 (22,2%)		
Adenoides en T ₂			0,201	15
I	1 (16,7%)	4 (44,4%)		
II	1 (16,7%)	4 (44,4%)		
III	4 (66,7%)	1 (11,1%)		

Tabla 8'''. Comparación exploración ORL en T₁ y T₂ entre los grupos (PP)

	ERM <i>n</i> =6 n (%)	CTR <i>n</i> =10 n (%)	<i>p</i>	<i>n</i>
T ₁ : evaluación inicial; T ₂ : evaluación final; PP: <i>Per Protocol</i> , análisis por protocolo; ERM: Expansión rápida maxilar; CTR: Grupo control.				

^a Comparación de medias mediante prueba *t* de Student

Tabla 10'''. Comparación de variables respiratorias en T₀, T₁ y T₂ entre los grupos (PP)

	ERM <i>n</i> =6 media (DS)	CTR <i>n</i> =10 media (DS)	<i>p</i> ^a	<i>n</i>
<i>Variables respiratorias en T₀</i>				
IAH en T ₀ (ev.h ⁻¹)	17,7 (12,2)	22,8 (13,8)	0,460	16
IAHO en T ₀ (ev.h ⁻¹)	16,5 (7,24)	18,0 (13,1)	0,772	16
T90 en T ₀ (%TST)	1,90 (4,12)	2,57 (4,59)	0,769	16
SaO ₂ min en T ₀ (%SaO ₂)	74,5 (22,4)	82,6 (5,02)	0,421	16
IDO en T ₀ (desat.h ⁻¹)	7,30 (5,12)	18,1 (15,5)	0,068	16
<i>Variables respiratorias en T₁</i>				
IAH en T ₁ (ev.h ⁻¹)	11,2 (6,15)	16,1 (13,9)	0,351	16
IAHO en T ₁ (ev.h ⁻¹)	10,2 (6,32)	12,1 (9,17)	0,626	16
T90 en T ₁ (%TST)	0,33 (0,82)	0,09 (0,28)	0,509	16
SaO ₂ min en T ₁ (%SaO ₂)	89,5 (5,99)	88,3 (3,47)	0,668	16
IDO en T ₁ (desat.h ⁻¹)	6,57 (6,91)	8,24 (4,96)	0,618	16
<i>Variables respiratorias en T₂</i>				
IAH en T ₂ (ev.h ⁻¹)	8,85 (6,07)	8,42 (8,4)	0,911	15
IAHO en T ₂ (ev.h ⁻¹)	7,48 (6,37)	7,48 (7,98)	0,999	15
T90 en T ₂ (%TST)	0,68 (1,06)	0,01 (0,03)	0,181	15
SaO ₂ min en T ₂ (%SaO ₂)	85,7 (8,98)	89,3 (4,42)	0,386	15
IDO en T ₂ (desat.h ⁻¹)	2,9 (3,00)	1,16 (1,03)	0,221	15

T₀: Evaluación retrospectiva; T₁: Evaluación inicial; T₂: Evaluación final; PP: *Per Protocol*, análisis por protocolo; ERM: Expansión rápida maxilar; CTR: Grupo control; DS: Desviación estándar; IAH: Índice de apnea hipopnea; ev.h⁻¹: Eventos por hora; IAHO: Índice de apnea hipopnea obstructivo; T90: Porcentaje de tiempo de sueño pasado con saturación de O₂ menor del 90%; %TST: Porcentaje del tiempo total de sueño; SaO₂min: Porcentaje de saturación de O₂ mínimo; %SaO₂: Porcentaje de saturación de O₂; IDO: Índice de desaturación; desat.h⁻¹: Desaturaciones por hora.

^a Comparación de medias mediante prueba *t* de Student

Tabla 12'''. Comparación de las diferencias en el IAH entre T₁ y T₂ entre grupos (PP)

	ERM <i>n</i> =6 media (DS)	CTR <i>n</i> =10 media (DS)	<i>p</i> ^a	<i>n</i>
ΔIAH T ₁ -T ₂ (ev.h ⁻¹)	-2,40 (6,62)	-8,23 (13,7)	0,293	15

IAH: Índice de apnea hipopnea; T₁: Evaluación inicial; T₂: Evaluación final; PP: *Per Protocol*, análisis por protocolo; ERM: Expansión rápida maxilar; CTR: Grupo control; DS: Desviación estándar; ΔIAH T₁-T₂: Cambio en el IAH entre T₁ y T₂; ev.h⁻¹: Eventos por hora.

^a Comparación de medias mediante prueba *t* de Student.

Tabla 14'''. Comparación de las diferencias en el IAHO entre T₁ y T₂ entre grupos (PP)

	ERM <i>n</i> =6 media (DS)	CTR <i>n</i> =10 media (DS)	<i>p</i> ^a	<i>n</i>
ΔIAHO T ₁ -T ₂ (ev.h ⁻¹)	-2,70 (6,69)	-5,33 (10,3)	0,558	15

IAHO: Índice de apnea hipopnea obstructivo; T₁: Evaluación inicial; T₂: Evaluación final; PP: *Per Protocol*, análisis por protocolo; ERM: Expansión rápida maxilar; CTR: Grupo control; IC95: Intervalo de confianza del 95%; ΔIAHO T₁-T₂: Cambio en el IAHO entre T₁ y T₂; ev.h⁻¹: Eventos por hora.

^a Comparación de medias mediante prueba t de Student.

Tabla 16'''. Comparación de las diferencias en el T90 entre T₁ y T₂ entre grupos (PP)

	ERM <i>n</i> =6 media (DS)	CTR <i>n</i> =10 media (DS)	<i>p</i> ^a	<i>n</i>
ΔT90 T ₁ -T ₂ (ev.h ⁻¹)	0,35 (0,86)	-0,09 (0,31)	0,275	15

T90: Porcentaje de tiempo de sueño pasado con saturación de O₂ menor del 90%; T₁: Evaluación inicial; T₂: Evaluación final; PP: *Per Protocol*, análisis por protocolo; ERM: Expansión rápida maxilar; CTR: Grupo control; DS: Desviación estándar; ΔT90 T₁-T₂: Cambio en el T90 entre T₁ y T₂; %TST: Porcentaje del tiempo total de sueño.

^a Comparación de medias mediante prueba t de Student.

Tabla 18'''. Comparación de las diferencias en SaO₂min entre T₁ y T₂ entre grupos (PP)

	ERM <i>n</i> =6 media (DS)	CTR <i>n</i> =10 media (DS)	<i>p</i> ^a	<i>n</i>
ΔSaO ₂ min T ₁ -T ₂ (%SaO ₂)	-3,83 (4,92)	1,22 (3,31)	0,058	15

SaO₂min: Porcentaje de saturación de O₂ mínimo; T₁: Evaluación inicial; T₂: Evaluación final; PP: *Per Protocol*, análisis por protocolo; ERM: Expansión rápida maxilar; CTR: Grupo control; DS: Desviación estándar; %SaO₂: Porcentaje de saturación de O₂.

^a Comparación de medias mediante prueba t de Student.

Tabla 20'''. Comparación de las diferencias en IDO entre T₁ y T₂ entre grupos (PP)

	ERM <i>n</i> =6 media (DS)	CTR <i>n</i> =10 media (DS)	<i>p</i> ^a	<i>n</i>
ΔIDO T ₁ -T ₂ (desat.h ⁻¹)	-3,67 (6,32)	-6,62 (5,08)	0,363	15

IDO: Índice de desaturación; T₁: Evaluación inicial; T₂: Evaluación final; PP: *Per Protocol*, análisis por protocolo; ERM: Expansión rápida maxilar; CTR: Grupo control; DS: Desviación estándar; desat.h⁻¹: Desaturaciones por hora.

^a Comparación de medias mediante prueba t de Student.

Tabla 21'''. Comparación de diferencias en variables respiratorias entre T₁ y T₂ entre los grupos (PP)

	ERM <i>n</i> =6 Media (DS)	CTR <i>n</i> =10 media (DS)	<i>p</i> ^a	<i>n</i>
IAH <3 en T ₂			0,604	15
IAH <3 (curación)	1 (16,7%)	3 (33,3%)		15
IAH ≥3 (residual)	5 (83,3%)	6 (66,7%)		15
%Δ IAH T ₁ -T ₂ (%)	14,7 (52,3)	36,2 (69,5)	0,508	15

T₁: Evaluación inicial; T₂: Evaluación final; PP: *Per Protocol*, análisis por protocolo; ERM: Expansión rápida maxilar; CTR: Grupo control; DS: Desviación estándar; IAH: Índice de apnea hipopnea; %Δ IAH T₁-T₂: Porcentaje de cambio en el IAH entre T₁ y T₂

^a Comparación de medias mediante prueba t de Student

Tabla 23'''. Comparación de cuestionarios en T₁ y T₂ entre los grupos (PP)

	ERM <i>n</i> =6 media (DS)	CTR <i>n</i> =10 media (DS)	<i>p</i> ^a	<i>n</i>
<i>Cuestionarios en T₁</i>				
OSA-18 en T ₁	59,7 (23,2)	63,4 (25,2)	0,768	16
ADHD-IV en T ₁	15,7 (8,73)	22,9 (14,5)	0,233	16
ABS en T ₁	7,17 (4,07)	10,3 (2,71)	0,134	16
<i>Cuestionarios en T₂</i>				
OSA-18 en T ₂	39,6 (13,4)	45,3 (16)	0,491	15
ADHD-IV en T ₂	13,8 (9,20)	14,1 (8,37)	0,952	15
ABS en T ₂	8,80 (4,55)	5,67 (3)	0,216	15

T₁: Evaluación inicial; T₂: Evaluación final; PP: *Per Protocol*, análisis por protocolo; ERM: Expansión rápida maxilar; CTR: Grupo control; DS: Desviación estándar; OSA-18: Cuestionario de calidad de vida relacionada con la AOS pediátrica; ADHD-IV: Cuestionario de síntomas de hiperactividad y déficit de atención; ABS: Cuestionario propio de absentismo laboral y escolar.

^a Comparación de medias mediante prueba t de Student.

Tabla 25'''. Comparación de diferencias en el cuestionario OSA-18 entre T₁ y T₂ entre grupos (PP)

	ERM <i>n</i> =8 media (DS)	CTR <i>n</i> =8 media (DS)	<i>p</i> ^a	<i>n</i>
ΔOSA-18T ₁ -T ₂ (escala)	-26,00 (24,3)	-22,44 (25,2)	0,802	15

OSA-18: Cuestionario de calidad de vida relacionado con el sueño; T₁: Evaluación inicial; T₂: Evaluación final; PP: *Per Protocol*, análisis por protocolo; ERM: Expansión rápida maxilar; CTR: Grupo control; DS: Desviación estándar; ΔOSA-18T₁-T₂: Cambio en el cuestionario OSA-18 entre T₁ y T₂

^a Comparación de medias mediante prueba t de Student.

Tabla 27'''. Comparación de diferencias en el cuestionario ADHD-IV entre T₁ y T₂ entre grupos (PP)

	ERM <i>n</i> =6 media (DS)	CTR <i>n</i> =10 media (DS)	<i>p</i> ^a	<i>n</i>
ΔADHD T ₁ -T ₂ (escala)	-2,40 (5,13)	-10,78 (13,8)	0,131	15

ADHD-IV: Cuestionario de síntomas de hiperactividad y déficit de atención; T₁: Evaluación inicial; T₂: Evaluación final; PP: *Per Protocol*, análisis por protocolo; ERM: Expansión rápida maxilar; CTR: Grupo control; DS: Desviación estándar; ΔADHD T₁-T₂: Cambio en el cuestionario ADHD-IV entre T₁ y T₂.

^a Comparación de medias mediante prueba t de Student.

Tabla 29'''. Comparación de diferencias en el cuestionario ADHD-IV entre T₁ y T₂ entre grupos (PP)

	ERM <i>n</i> =6 media (DS)	CTR <i>n</i> =10 media (DS)	<i>p</i> ^a	<i>n</i>
ΔABS T ₁ -T ₂ (escala)	0,60 (4,22)	-4,44 (3,40)	0,056	15

ABS: Cuestionario propio de absentismo laboral y escolar; T₁: Evaluación inicial; T₂: Evaluación final; PP: *Per Protocol*, análisis por protocolo; ERM: Expansión rápida maxilar; CTR: Grupo control; DS: Desviación estándar; ΔABS T₁-T₂: Cambio en el cuestionario ABS entre T₁ y T₂.

^a Comparación de medias mediante prueba t de Student.

Tabla 31'''. Comparación de las mediciones dentofaciales en T₁ y T₂ entre los grupos (PP)

	ERM <i>n</i> =6 media (DS)	CTR <i>n</i> =10 media (DS)	<i>p</i> ^a	<i>n</i>
<i>Exploración dentofacial en T₁</i>				
DIC maxilar en T ₁ (mm)	29,5 (2,42)	30,3 (1,95)	0,499	16

Tabla 31'''. Comparación de las mediciones dentofaciales en T₁ y T₂ entre los grupos (PP)

	ERM <i>n</i> =6 media (DS)	CTR <i>n</i> =10 media (DS)	<i>p</i> ^a	<i>n</i>
DIC mandibular en T ₁ (mm)	24,3 (2,30)	25,0 (1,79)	0,517	16
SNA en T ₁ (°)	79,0 (3,29)	80,2 (2,70)	0,470	16
SNB en T ₁ (°)	73,7 (2,80)	73,9 (3,25)	0,882	16
ANB en T ₁ (°)	5,33 (1,63)	5,80 (2,20)	0,636	16
<i>Exploración dentofacial en T₂</i>				
DIC maxilar en T ₂ (mm)	32,9 (2,91)	30,8 (2,17)	0,167	15
DIC mandibular en T ₂ (mm)	26,6 (2,20)	25,4 (1,90)	0,292	15
SNA en T ₂ (°)	78,8 (3,19)	78,4 (3,05)	0,844	15
SNB en T ₂ (°)	74,0 (3,00)	73,6 (4,61)	0,831	15
ANB en T ₂ (°)	5,40 (2,70)	4,89 (3,33)	0,762	15

T₁: Evaluación inicial; T₂: evaluación final; PP: *Per Protocol*, análisis por protocolo; ERM: Expansión rápida maxilar; CTR: Grupo control; DS: Desviación estándar; DIC: distancia intercanina.

^a Comparación de medias mediante prueba t de Student.

Tabla 33'''. Comparación de diferencias en la DIC maxilar entre T₁ y T₂ entre grupos (PP)

	ERM <i>n</i> =6 media (DS)	CTR <i>n</i> =10 media (DS)	<i>p</i> ^a	<i>n</i>
ΔDIC maxilar T ₁ -T ₂ (mm)	3,41 (0,69)	0,51 (1,00)	<0,001	15

DIC: Distancia intercanina; T₁: Evaluación inicial; T₂: Evaluación final; PP: *Per Protocol*, análisis por protocolo; ERM: Expansión rápida maxilar; CTR: Grupo control; DS: Desviación estándar; ΔDIC maxilar T₁-T₂: Cambio en la distancia intercanina maxilar entre T₁ y T₂.

^a Comparación de medias mediante prueba t de Student.

Tabla 35'''. Comparación de diferencias en la DIC mandibular entre T₁ y T₂ entre grupos (PP)

	ERM <i>n</i> =6 media (DS)	CTR <i>n</i> =10 media (DS)	<i>p</i> ^a	<i>n</i>
ΔDIC mandibular T ₁ -T ₂ (mm)	2,30 (1,04)	0,39 (1,40)	0,010	15

DIC: Distancia intercanina; T₁: Evaluación inicial; T₂: Evaluación final; PP: *Per Protocol*, análisis por protocolo; ERM: Expansión rápida maxilar; CTR: Grupo control; DS: Desviación estándar; ΔDIC maxilar T₁-T₂: Cambio en la distancia intercanina mandibular entre T₁ y T₂.

^a Comparación de medias mediante prueba t de Student.

10 ANEXOS

ANEXO I: VISTO BUENO PRECEPTIVO COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN HUA



Osakidetza
ARABA UNIBERTSITATE OSPITALEA
HOSPITAL UNIVERSITARIO ARABA

De: Naiara Parraza Díez
Secretaria de la Comisión de Investigación
Hospital Universitario Araba

A: Dr. Marcos Fernández-Barrales López
Cirugía Maxilofacial
HUA - Santiago

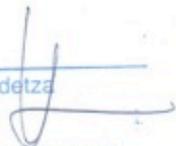
La Comisión de Investigación del Hospital Universitario Araba de Vitoria-Gasteiz (Osakidetza), ha estudiado y valorado el proyecto de investigación titulado "**Expansión Rápida Maxilar en el tratamiento del Síndrome de Apnea Hipopnea Pediátrico Residual tras Adenoamigdalectomía: Ensayo clínico aleatorizado y controlado**", presentado por el HUA (Investigador principal D. Marcos Fernández - Barrales López), a la convocatoria de Ayudas a Proyectos de Investigación Sanitaria del Departamento de Salud del Gobierno Vasco 2015.

Esta Comisión estima que el proyecto cumple los requisitos necesarios para participar en dicha convocatoria y, por lo tanto, no tiene impedimento para la realización del mismo en este centro, por lo que acuerda otorgar el **visto bueno** preceptivo.

Este informe se emite sin perjuicio de otros documentos que puedan ser necesarios para la realización del estudio, según la normativa legal vigente sobre investigación en el ámbito de la biomedicina.

En Vitoria-Gasteiz, a 3 de agosto de 2015

Fdo.: Dra. Naiara Parraza Díez
Secretaria de la Comisión de Investigación del HUA




Osakidetza
ARABAKO UNIBERTSITATE OSPITALEA
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE ARABA
SAIAKUNTZA KLINIKO ETA IKERKETA-BATZORDEA
COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN Y ENSAYOS CLÍNICOS



GOBIERNO VASCO
Euzko Legebiltzariak
Basque Government
Basque Parliament

ANEXO II: DICTAMEN FAVORABLE CEIC-E

 <p>CEIC E Euskadiko Bariketa Klinikoaren Batzarre Etsako Comité Ético de Investigación Clínica de Euskadi</p>	 <p>EUSKO JAURLARITZA GOBIERNO VASCO OSASUN SAILA DEPARTAMENTO DE SALUD</p>
--	--

DICTAMEN DEL COMITE ETICO DE INVESTIGACION CLINICA DE EUSKADI
(CEIC-E)

D^a. María Rodríguez Velasco como Secretaria del CEIC Comunidad Autónoma del País Vasco (CEIC-E)

CERTIFICA

Que este Comité, en cumplimiento de las exigencias de Real Decreto 1591/2009, por el que se regulan los productos sanitarios, Real Decreto 1616/2009, por el que se regulan los productos sanitarios implantables activos y resto de principios éticos y legales actualmente exigidos, ha evaluado la propuesta del promotor: Investigador, para que se realice el estudio de investigación Código Promotor: , de Título: **"Expansión Rápida Maxilar en el tratamiento del Síndrome de Apnea Hipopnea Pediátrico Residual tras Adenoamigdalectomía: Ensayo clínico aleatorizado y controlado."**. Código Interno: PI2016036 (SO)

Versión del Protocolo: Versión1. 29 febrero 2016
Versión Hoja Información al Paciente y Consentimiento Informado: GENERAL / Versión 3

Y que este Comité reunido el día 23/03/2016 (recogido en acta 03/2016) ha decidido emitir **Dictamen Favorable** a que dicho ensayo sea realizado en:

- Marcos Fernández-Barriales López *Hospital Universitario de Araba*

Lo que firmo en Vitoria, a 19 de abril de 2016

Fdo: 



OSASUN SAILA
DEPARTAMENTO DE SALUD
19 ABR 2016
Euskadiko Bariketa Klinikoaren Batzarre Etsako
Comité Ético de Investigación Clínica de Euskadi (CEIC-E)

D^a. María Rodríguez Velasco
Secretaria del CEIC de la Comunidad Autónoma del País Vasco (CEIC-E)

ANEXO III: INFORME FAVORABLE DEL CEIC-E A LA ENMIENDA RELEVANTE Nº1 AL PROTOCOLO



**DICTAMEN DEL COMITE ETICO DE INVESTIGACION CLINICA DE EUSKADI
(CEIC-E)**

Arantza Hernández Gil
Secretaria del CEIC Comunidad Autónoma del País Vasco (CEIC-E)

CERTIFICA

Que este Comité, en cumplimiento de las exigencias de Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos, resto de principios éticos y legales actualmente exigidos, reunido el día 27/09/2017, (recogido en acta 09/2017) ha evaluado la modificación **Enmienda relevante nº1 al protocolo** del estudio Código Promotor: ERMES, de Título: **"Expansión Rápida Maxilar en el tratamiento del Síndrome de Apnea Hipopnea Pediátrico Residual tras Adenoamigdalectomía: Ensayo clínico aleatorizado y controlado."** del promotor: **Marcos Fernández-Barriales López**, Código Interno: PI2016036 (SO)

Versión Protocolo evaluada: versión 2

Versión Hoja Información al Paciente evaluada: GENERAL / Versión 3, 16 de Octubre de 2017

Que este comité ha realizado la evaluación de la modificación sustancial del ensayo, de acuerdo con la legislación y resto de principios éticos aplicables y ha decidido emitir informe favorable a la realización de dicha enmienda.

Lo que firmo en Vitoria, a 17 de octubre de 2017

Fdo:

**ARANTZAZU
HERNANDEZ GIL**

Arantza Hernández Gil
Secretaria del CEIC Comunidad Autónoma del País Vasco (CEIC-E)

Resolución firmada por ARANTZAZU HERNANDEZ GIL
Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica de Euzkadi (CEIC-E)
en el Registro Electrónico de la Comunidad Autónoma del País Vasco
Fecha: 20171017 11:48:41 AM
Módulo: SÍMBOLO DE VERIFICACIÓN DE FIRMAS
Módulo: SÍMBOLO DE VERIFICACIÓN DE FIRMAS

Nota: Una vez comenzado el estudio, se recuerda la obligación de enviar un **informe de seguimiento anual** e **informe final** que incluya los resultados del estudio (si el estudio dura menos de un año, con el informe final será suficiente). Más información en la página web del CEIC-E:

<http://www.osakidetza.euskadi.eus/informacion/proyectos-de-investigacion/085-pkfarm03/es/>

ANEXO IV: INFORME FAVORABLE DEL CEIm-E A LA ENMIENDA RELEVANTE Nº2 AL PROTOCOLO



DICTAMEN DEL COMITE DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS DE EUSKADI (CEIm-E)

Arantza Hernández Gil
Secretaría del CEIm Comunidad Autónoma del País Vasco (CEIm-E)

CERTIFICA

Que este Comité, en cumplimiento de las exigencias de Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos, , resto de principios éticos y legales actualmente exigidos, reunido el día 21/03/2018, (recogido en acta Acta 03/2018) ha evaluado la modificación Enmienda nº 3 que modifica la Hoja de Información al Paciente del estudio Código Promotor: ERMES, de Título: **"Expansión Rápida Maxilar en el tratamiento del Síndrome de Apnea Hipopnea Pediátrico Residual tras Adenoamigdalectomía: Ensayo clínico aleatorizado y controlado."** del promotor: **Investigador**, Código Interno: PI2016036 (SO)

Versión Hoja Información al Paciente evaluada: GENERAL / Versión 4, 23 de Febrero de 2018

Que este comité ha realizado la evaluación de la modificación sustancial del ensayo, de acuerdo con la legislación y resto de principios éticos aplicables y ha decidido emitir informe favorable a la realización de dicha enmienda.

Lo que firmo en Vitoria, a 09 de abril de 2018

Fdo:

ARANTZAZU
HERNANDEZ GIL

Tramite digitalizado por ARANTZAZU HERNANDEZ GIL
Secretaría de Investigación (I+D+i) en Euzkadi, Euzko Jaurlaritza,
Gobierno Vasco. Certificado electrónico
del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos
del País Vasco, en Vitoria-Gasteiz (Euzkadi).
Código interno: PI2016036, promotor: **Investigador**,
Código interno: PI2016036 (SO)

Arantza Hernández Gil
Secretaría del CEIm Comunidad Autónoma del País Vasco (CEIm-E)

Nota: Una vez comenzado el estudio, se recuerda la obligación de enviar un **informe de seguimiento anual** e **informe final** que incluya los resultados del estudio (si el estudio dura menos de un año, con el informe final será suficiente). Más información en la página web del CEIC-E:

<http://www.osakidetza.euskadi.eus/informacion/proyectos-de-investigacion/r85-pkfarm03/es/>

ANEXO V: INFORME FAVORABLE DEL CEIm-E A LA ENMIENDA RELEVANTE Nº3 AL PROTOCOLO



CEIm
Euskadiko Medikamentuen
gaineko Ikerkuntza Batzorde Etikoa
Comité de Ética de la Investigación
con medicamentos de Euskadi



EUSKO JAURLARITZA
GOBIERNO VASCO
OSASUN SALA
DEPARTAMENTO DE SALUD

**DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON
MEDICAMENTOS DE EUSKADI
(CEIm-E)**

Arantza Hernández Gil
Secretaria del CEIm de Euskadi (CEIm-E)

CERTIFICA

Que este Comité, en cumplimiento de las exigencias de Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos, resto de principios éticos y legales actualmente exigidos, reunido el día 25/04/2018, (recogido en Acta 04/2018) ha evaluado la modificación "**Enmienda 4**" del estudio Código Promotor: ERMES, de Título: "**Expansión Rápida Maxilar en el tratamiento del Síndrome de Apnea Hipopnea Pediátrico Residual tras Adenoamigdalectomía: Ensayo clínico aleatorizado y controlado.**", Código Interno: PI2016036 (SO)

Versión Protocolo evaluada: 4 de 14/03/2018

Que este comité ha realizado la evaluación de la modificación sustancial del ensayo, de acuerdo con la legislación y resto de principios éticos aplicables y ha decidido emitir **informe favorable** a la realización de dicha enmienda.

Lo que firmo en Vitoria, a 14 de mayo de 2018

Fdo:

**ARANTZAZU
HERNANDEZ GIL**

Concedido digitalmente por ARANTZAZU HERNANDEZ GIL
Miembro de reconocimiento (DNI nº 42.123.456.789) de la
comisión de certificación de firmas electrónicas
del Estado, según el artículo 16 del Real Decreto
1591/2008, de 11 de noviembre, por el que se aprueba
el Reglamento de la Ley 59/2003, de 23 de diciembre,
de Garantía de la Autenticidad y Confianza de las
Firmas Electrónicas.
Fecha: 2018.05.14 09:11:42Z

Arantza Hernández Gil
Secretaria del CEIm de Euskadi (CEIm-E)

Nota: Una vez comenzado el estudio, se recuerda la obligación de enviar un **informe de seguimiento anual** e **informe final** que incluya los resultados del estudio (si el estudio dura menos de un año, con el informe final será suficiente). Más información en la página web del CEIm-E:
<http://www.osakidetza.euskadi.eus/informacion/proyectos-de-investigacion/r85-plfarm03/es/>

ANEXO VI: PÓLIZA DE SEGURO DE RESPONSABILIDAD CIVIL SANITARIA



Esta certificación es solamente informativa de la existencia de un seguro y no modifica, amplía o restringe en nada el contenido de las Condiciones Generales, Particulares y Especiales del mismo, que han sido aceptadas por el asegurado y que rigen la cobertura de la póliza que a continuación se reseña

SEGURCAIXA ADESLAS, S.A. de Seguros y Reaseguros, con domicilio en Barcelona, C/ Juan Gris, 20-26 y Número de Identificación Fiscal A 28011864, inscrita en el Registro Mercantil de Barcelona en el Tomo 20481, folio 130, Hoja B6492.

CERTIFICA

Que la **ADMINISTRACION DE LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DE EUSKADI** CIF: S4833001C, tiene contratada con esta Compañía, póliza de Responsabilidad Civil sanitaria nº 44302123-3, con efectos de las 00 horas del día 1 de marzo de 2016, hasta las 24 horas del día 31 de Agosto de 2016, garantizando en base a las Condiciones Generales, Particulares Especiales concertadas en la citada póliza, el pago de las indemnizaciones de que pueda resultar civilmente responsable del siguiente Ensayo Clínico:

CODIGO: PI2016036

TITULO: **Expansión Rápida Maxilar en el tratamiento del Síndrome de Apnea Hipopnea Pediátrico Residual tras Adenoamigdalectomía: Ensayo clínico aleatorizado y controlado.**

Nº DE PACIENTES PREVISTOS : 54

PROMOTOR: Marcos Fernández-Barriales López Hospital Universitario de Araba

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Marcos Fernández-Barriales López Hospital Universitario de Araba

La duración para el siguiente Ensayo es desde 19/04/2016 hasta 19/04/2020

Este certificado es informativo de la existencia de un seguro y no modifica, amplía o restringe en nada el contenido de las Condiciones Generales, Particulares y Especiales, que han sido aceptadas por el asegurado y que rigen la cobertura del contrato que en el se reseñan.

Y para que conste, donde y cuando convenga, firmo la presente certificación en Barcelona a 25 de Abril de 2016

Segurcaixa Adeslas S.A. de Seguros y Reaseguros.



ANEXO VII: DOCUMENTO DE ACEPTACIÓN DE LA AYUDA A PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
2015 DEL DEPARTAMENTO DE SALUD DEL GOBIERNO VASCO

<p>EUSKO JAURLARITZA</p> <p>OSASUN SAILA Osasun Sailburuordetza Ikerketa eta Berrikuntza Sanitarioko Zuzendaritza</p>		<p>GOBIERNO VASCO</p> <p>DEPARTAMENTO DE SALUD Viceconsejería de Salud Dirección de Investigación e Innovación Sanitaria</p>
<p>IKERKETA-PROIEKTUETARAKO LAGUNTZAK 2015</p>	<p>AYUDAS A PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN 2015</p>	
<p>ONARPEN-AGIRIA</p>	<p>DOCUMENTO DE ACEPTACIÓN</p>	
<p>FERNÁNDEZ-BARRIALES LÓPEZ, Marcos jaunak/andreak, 44002498WZki.ko N.A.N.a duelarik, "EXPANSIÓN RÁPIDA MAXILAR EN EL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE APNEA HIPOPNEA PEDIÁTRICO RESIDUAL TRAS ADENOAMIGDALECTOMÍA: ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO Y CONTROLADO" izeneko eta 2015111094 espediente zki.ko ikerketa-proiektuaren ikertzaile nagusia izanik, eta Osasun Sailaren laguntza honiek emateari buruzko araudia (2015eko ekainaren 9ko Agindua, 2015eko ekainaren 25ko E.H.A.A.) ezagutzen duenez gero,</p>	<p>D./Dña. FERNÁNDEZ-BARRIALES LÓPEZ, Marcos con D.N.I.: 44002498W como investigador/a principal del proyecto de investigación "EXPANSIÓN RÁPIDA MAXILAR EN EL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE APNEA HIPOPNEA PEDIÁTRICO RESIDUAL TRAS ADENOAMIGDALECTOMÍA: ENSAYO CLÍNICO ALEATORIZADO Y CONTROLADO", expediente 2015111094, conoedor/a de la normativa que regula la concesión de estas ayudas (Orden de 9 de junio de 2015, B.O.P.V. de 25 de junio de 2015) del Departamento de Salud.</p>	
<p>HITZ EMATEN DU:</p>	<p>SE COMPROMETE A:</p>	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Laguntza-dirua erabiliko duela aipatutako ikerketa egiteko. 2.- Deialdian agertzen denari jarraiki, lanaren garapenari buruzko txosten idatzia bidaltzea, zentroko legezko ordezkariaren oniritzia duena, bai eta egindako gastuen frogagiriak ere. 3. Ikerlanetik eratorritako argitarapenen separata bidaliko duela. Gainera, argitarapen guztietan eta kongresuetan egindako aurkezpen guztietan ere Osasun Sailetik hartutako laguntza agertu beharko da. Patente edo produktuei buruzko informazioa ere bidali. 4. Jatorrizko proiektuari edozein aldaketa eginez gero, Saila jakitun berehala ipiniko duela. 5. Ikerketa eta Berrikuntza Sanitarioko Zuzendaritzak eskatzen duenean, informazio puntuala bidaliko duela eta Zuzendaritza horrek egoki irizitako egiaztapen edo segimenduak erraztuko dituela. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Emplear el dinero de la ayuda en realizar la investigación mencionada. 2. Remitir en la forma que indica la convocatoria un informe escrito, con el Vº Bº del representante legal del Centro, del desarrollo del trabajo, así como la justificación documental de los gastos realizados. 3. Enviar una separata de las publicaciones que se deriven del trabajo de investigación. En todas las publicaciones y presentaciones a congresos deberá hacerse constar la ayuda recibida del Departamento de Salud. Remitir información sobre las patentes o productos que se deriven del proyecto. 4. Notificar de inmediato al Departamento cualquier alteración del proyecto original. 5. Remitir información puntual cuando sea solicitada por la Dirección de Investigación e Innovación Sanitaria y facilitar las comprobaciones o seguimientos que esta Dirección estime oportunos. 	
<p>....., 2016ko.....k</p>	<p>Vitoria, a. 15 de 2 de 2016</p>	
<p>Sin./Fdo.: RESPONSABLE DEL CENTRO / ZENTROKO ARDURADUNA Kargua / Cargo:</p>	<p>Sin./Fdo.: FERNÁNDEZ-BARRIALES LÓPEZ, Marcos Ikertzaile Nagusia / El/La Investigadora Principal</p>	
<p>Donostia - San Sebastian, 1 - 01010 VITORIA-GASTEIZ Tfn. 945 01 92 12 - Fax 945 01 91 65 - E-mail: diis-salud@euskadi.eus</p>		

