

Leucotrienos urinarios en pacientes pediátricos con trastorno respiratorio del sueño secundario a hiperplasia adenoamigdalina

Urinary leukotrienes in pediatric patients with sleep disordered breathing secondary to adenotonsillar hypertrophy

Constanza Valdés P^{1,2}, Tamara Muñoz M¹, Sofía del Lago K³, Hernán Rubilar F³, Michel Royer F^{4,5}, Natalia Tamblay N^{4,6}.

RESUMEN

Introducción: El trastorno respiratorio del sueño (TRS) afecta al 2% a 3% de la población pediátrica, siendo la hiperplasia adenoamigdalina (HAA) su principal causa. Se ha observado un aumento en los niveles de leucotrienos excretados en orina (LTU) en estos pacientes, los cuales se correlacionarían con la severidad de la enfermedad.

Objetivo: Determinar el nivel de LTU en niños con TRS e HAA antes y después de adenoamigdalectomía (AA), y en controles sanos. Correlacionar los niveles de LTU con los síntomas de TRS.

Material y método: Estudio prospectivo. Se incluyeron pacientes con TRS e HAA ($n=12$) y controles sanos ($n=12$). Se determinó la concentración de LTU en ambos grupos de forma basal y un mes después de cirugía en el grupo con TRS.

Resultados: No hubo diferencias en los niveles de LTU antes y después de AA. Tampoco existieron diferencias entre el grupo control y grupo TRS previo a la cirugía. No se encontró asociación entre LTU y la severidad de síntomas respiratorios.

Conclusión: Los LTU no se encuentran elevados en pacientes con TRS e HAA, no disminuyen luego de AA y no se correlacionan con la severidad de los síntomas. La medición de LTU no sería una herramienta útil en la evaluación de pacientes con TRS. Nuevos estudios son necesarios para evaluar el rol de los leucotrienos en esta enfermedad.

Palabras clave: Adenoamigdalectomía, hiperplasia adenoamigdalina, trastorno respiratorio del sueño, leucotrienos, leucotrienos urinarios, población pediátrica.

¹ Servicio de Otorrinolaringología Hospital del Salvador, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

² Departamento de Otorrinolaringología, Clínica Las Condes, Santiago, Chile.

³ Escuela de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

⁴ Servicio de Otorrinolaringología, Hospital Luis Calvo Mackenna, Santiago, Chile.

⁵ Departamento de Otorrinolaringología, Clínica Indisa, Santiago, Chile.

⁶ Departamento de Otorrinolaringología, Clínica Avansalud, Santiago, Chile.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 27 de agosto, 2018. Aceptado el 3 de diciembre, 2018.

ABSTRACT

Introduction: Sleep disorder breathing (SDB) affects 2%-3% of the pediatric population, being adenotonsillar hyperplasia (ATH) its main cause. An increase in the levels of urinary leukotrienes (ULT) has been measured in these patients, which could be correlated with the severity of the disease.

Aim: To determine the level of ULT in children with SDB and ATH before and after adenotonsillectomy, and healthy controls. To correlate the levels of ULT with symptoms of SDB.

Material and method: prospective study. SDB and ATH patients (n =12) and healthy controls (n =12) were included. The concentration of ULT in both groups was determined, before surgery and after a month of surgery.

Results: There were no differences in the levels of ULT before and after tonsillectomy in the studied group. There were also no differences between the control group and the SDB group. No association was observed between the level of ULT and the severity of respiratory symptoms.

Conclusions: ULT are not elevated in patients with SDB and ATH and they do not decrease after adenotonsillectomy. ULT are not correlated with the severity of the symptoms of SDB. The measurement of ULT would not be a useful tool in the evaluation of patients with SDB. New studies are needed to assess the role of the role of leukotrienes in this disease.

Key words: Adenotonsillectomy, adenotonsillar hyperplasia, sleep disorder breathing, leukotrienes, urinary leukotrienes, pediatric population.

INTRODUCCIÓN

El trastorno respiratorio del sueño (TRS) es un problema de salud prevalente, afectando al 1,2% a 5,7% de la población pediátrica¹. El TRS se caracteriza por una obstrucción parcial o completa de la vía aérea superior (VAS) con la consecuente hipoxemia, hipercapnia y despertares frecuentes², constituyendo un factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares, respiratorias, metabólicas y neurocognitivas³⁻⁸.

Así mismo, la hiperplasia adenoamigdalina (HAA) es altamente prevalente en la población pediátrica. El crecimiento desproporcionado de este tejido en relación a las estructuras esqueléticas circundantes produce un aumento en la resistencia de la VAS, pudiendo ser uno de los elementos determinantes del TRS⁹. El TRS puede presentarse en niños de todas las edades, pero la mayor incidencia de TRS se encuentra entre los 2 y 8 años, lo cual coincide con la edad de mayor frecuencia de HAA⁹ y es la principal indicación de AA en la población pediátrica¹⁰. Los desórdenes respiratorios del sueño son una entidad clínica compleja, múltiples factores están involucrados en su patogénesis. Existe evidencia de inflamación de la mucosa na-

sal y faríngea en pacientes con estos trastornos. En este contexto, publicaciones recientes han demostrado un aumento de los leucotrienos (LT) en la VAS en niños con TRS, los cuales estarían involucrados en la fisiopatología de este trastorno en pacientes pediátricos con HAA, y sus niveles se asociarían a la severidad de los síntomas¹¹.

Los LT son mediadores inflamatorios derivados del ácido araquidónico producto de la vía metabólica de la 5-lipoxigenasa. Un subgrupo de LT, relevantes en la respuesta inflamatoria de la vía aérea, son los cisteinil-LT (CLT), que corresponden a los LTC₄, LTD₄ y LTE₄. Los CLT son producidos por diversos tipos celulares, siendo los eosinófilos, mastocitos, basófilos y macrófagos las células inmunológicas con mayor relevancia en su síntesis. Su producción puede ser estimulada por diversas señales, como trauma, infección, alergia e inflamación. Juegan un rol importante en la fisiopatología de diversas enfermedades inflamatorias de la vía respiratoria como el asma, la rinitis alérgica y la rinosinusitis crónica poliposa, en las que contribuirían a la perpetuación de la respuesta inflamatoria¹²⁻¹⁵.

Los CLT ejercen su acción a través de dos tipos de receptores, el receptor cisteinil-LT1 (RLT1), que se bloquea por los antagonistas conocidos como

el montelukast, y el receptor cisteinil-LT₂, el que es resistente al bloqueo (RLT₂)^{16,17}. En la vía aérea, estimulan la contracción de la musculatura lisa, siendo hasta diez mil veces más potente que la histamina, estimulan la secreción mucosa y promueven edema de la vía aérea e infiltración de células inflamatorias. Se ha demostrado que los CLT desempeñan un rol en la función de las células dendríticas, en la hematopoyesis, supervivencia celular y expresión de mediadores inflamatorios, incluyendo citoquinas, quimioquinas y moléculas de adhesión^{12,14}.

La excreción de CLT se realiza por vía renal y biliar. Una proporción de éstos se elimina sin cambios por la orina, por lo que su producción sistémica puede ser pesquisada midiendo su concentración urinaria (LTU)^{18,19}. El nivel urinario de LTE₄ es un indicador confiable de la síntesis endógena de CLT, los que mantienen sus niveles constantes durante el día y no se ven afectados por el uso de corticoides tópicos o antihistamínicos²⁰. La hipótesis de este trabajo es pacientes con TRS por HAA presentan niveles basales de leucotrienos urinarios (LTU) mayores que los controles sanos, y estos niveles se correlacionan con la severidad de sus síntomas respiratorios y disminuyen después de la intervención quirúrgica de la patología, demostrando su participación como mediadores en la fisiopatología de la HAA.

OBJETIVO

El objetivo principal es determinar los niveles de LTU en niños con TRS e HAA sometidos a AA. Específicamente, pretendemos (i) comparar la concentración de LTU en niños con TRS e HAA *versus* controles sanos; (ii) comparar la concentración de LTU en niños con TRS e HAA antes y después de AA; (iii) evaluar la relación entre niveles de LTU y síntomas respiratorios altos en niños con TRS e HAA; y (iv) evaluar diferencias en los resultados de la encuesta de calidad de vida OSA-18 antes y después de AA en los pacientes con TRS.

MATERIAL Y MÉTODO

Sujetos

Se incluyeron pacientes con diagnóstico de TRS secundario a HAA sometidos a AA en el Hospital

Clínico de la Universidad de Chile (HCUCH) que cumplían criterios de inclusión: 1) hiperplasia amigdalina grado 3 y 4²¹; 2) hiperplasia adenoidea obstructiva; 3) edad entre 2 y 7 años; 4) síntomas obstructivos de la VAS (ronquidos nocturnos, pausas respiratorias, respiración bucal) y 5) consentimiento informado firmado por su apoderado. Los criterios de exclusión fueron: 1) infección respiratoria en el último mes; 2) malformaciones craneofaciales; 3) síndromes genéticos, neuromusculares o cardiovasculares; 4) uso de corticoides sistémicos o nasales, antihistamínicos o antagonistas de LT en el último mes, 5) rechazo explícito del apoderado a participar en el estudio.

Se reclutaron como controles a pacientes sanos, con edad entre 2 y 7 años, que asistían al Jardín Infantil del HCUCH y cuyos apoderados hubieran firmado el consentimiento informado. Los criterios de exclusión fueron: 1) hipertrofia amigdalina grado 3 y 4; 2) hiperplasia adenoidea obstructiva; 3) síntomas obstructivos de la VAS (ronquidos nocturnos, pausas respiratorias, respiración bucal); 4) infección respiratoria en el último mes; 5) malformaciones craneofaciales; 6) síndromes genéticos, neuromusculares o cardiovasculares; 7) uso de corticoides sistémicos o nasales, antihistamínicos o antagonistas de LT en el último mes; 8) antecedentes de rinitis alérgica, poliposis nasal o asma; 9) rechazo explícito del apoderado a participar en el estudio.

El cálculo del tamaño muestral se realizó considerando un error alfa de 0,05 y un poder de 80%, con promedios esperados de 6,64 y 12,45 pg/ml por mg/dl de creatinina urinaria para el grupo control y grupo de pacientes con TRS, respectivamente; con desviaciones estándar de 1,77 y 7,46 para cada uno. Se obtuvo un n necesario de 12 sujetos por grupo. Este estudio contó con la aprobación del Comité de Ética Científica o de Investigación del Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

Reclutamiento de sujetos

El ingreso de los sujetos al protocolo se realizó durante el período agosto a diciembre de 2009, completando 12 pacientes por grupo. Se confeccionó una ficha de ingreso para cada paciente y control que incluyó consentimiento

informado, datos clínicos y demográficos, hallazgos al examen físico y encuesta de calidad de vida OSA 18²² basal y un mes después de AA en el grupo de pacientes con TRS. El cuestionario describe la frecuencia de los síntomas durante las cuatro últimas semanas, consta de 18 ítems agrupados en 5 áreas de alteraciones del sueño. La suma total del puntaje permite clasificarlos en leve (puntuación <60), moderado (puntaje 61 a 80) y severo (puntaje >80). Como método de tamizaje para rinitis alérgica y asma se aplicaron encuestas validadas en la literatura²³.

Medición de LTU

Las muestras de orina basal de los pacientes con TRS fueron obtenidas previo a su cirugía y las de pacientes de grupo control fueron obtenidas al momento del reclutamiento. Se realizó una nueva toma de muestra a los pacientes con TRS un mes luego del procedimiento quirúrgico. Los LTU fueron determinados mediante ELISA en el laboratorio de alergias de la Clínica Servet (Santiago, Chile). La concentración se expresó en pg/ml de LT por mg/dl de creatinina en orina, para ajustar según concentración de orina.

Análisis estadístico

La variable dependiente en estudio fue el nivel de LTU basal en ambos grupos y posterior a la cirugía en el grupo de pacientes con TRS, medida como variable continua. Utilizando prueba de Wilcoxon para muestras pareadas o independientes según corresponda, se evaluó la significancia estadística de la diferencia entre los niveles basales de LTU

del grupo control y grupo con TRS, y entre el nivel basal y posterior a la cirugía del grupo con TRS. La misma prueba se utilizó para evaluar la asociación entre el nivel de LTU basal y el puntaje en la encuesta OSA 18 después de la cirugía. Con prueba de Kruskal-Wallis se evaluó la asociación entre el nivel de LTU basal y síntomas respiratorios altos en el grupo con TRS. Se realizó una caracterización de la muestra, según edad, sexo, puntaje en la encuesta de calidad de vida dicotomizada según corte de normalidad y otros antecedentes generales. Se evaluó la significancia estadística de la diferencia en el puntaje en la encuesta OSA 18 antes y después de la cirugía, utilizando prueba de Fisher. Se consideró significativo un valor p mayor a 0,05.

RESULTADOS

Se reclutaron 12 pacientes con TRS secundario a HAA y 12 controles sanos. La proporción de hombres y mujeres fue de 3:1 en el grupo con TRS, de los cuales 1 sujeto tenía TRS leve (edad 4 años), 4 sujetos tenían TRS moderado (edad $4,7 \pm 1,04$ años) y 7 sujetos tenían TRS severo (edad $4,7 \pm 1,5$ años) (Tabla 1). La proporción de hombres y mujeres fue de 2:1 en el grupo control, con un promedio de edad de 4 años ($3,8 \pm 1,4$ años). No hubo diferencias significativas en la proporción de edad ni sexo de ambos grupos. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de LTU en niños con TRS versus controles sanos ($p = 0,4$), ni entre los niveles de LTU basales y posterior a AA en el grupo con TRS ($p = 0,16$). No se encontró asociación entre

Tabla 1. Características de controles y sujetos

	Controles	Sujetos con TRS leve	Sujetos con TRS moderado	Sujetos con TRS severo
	12	1	4	7
Rinitis alérgica	0	0	1	4
Asma	0	0	1	3
LTU (pg/mL por mg/dL de creatinina urinaria)	60,56	116,2	63,75	70,38

los niveles de LTU y síntomas respiratorios altos según encuesta ($p = 0,41$). Existió diferencia significativa entre el puntaje en encuesta de calidad de vida OSA 18 antes y después de la cirugía, con un valor $p = 0,0022$.

DISCUSIÓN

El TRS es una patología frecuente que se caracteriza por ronquidos frecuentes y aumento de la resistencia de la VAS durante el sueño, pudiendo manifestarse clínicamente en la población pediátrica como alteraciones neurocognitivas, alteraciones conductuales, problemas de aprendizaje, trastorno de déficit atencional e hiperactividad, además de producir deterioro de la calidad de vida del paciente y su familia²⁴.

La HAA es una de las causas más frecuentes de TRS en niños, siendo su tratamiento de resorte quirúrgico. Si bien se desconoce la etiología de esta hiperplasia tisular, existe evidencia que en pacientes con TRS la mucosa nasal y orofaríngea se encuentra inflamada²⁵⁻²⁸. Serpero describe que la tasa de proliferación de cultivos celulares obtenidos de tejido amigdalino de pacientes con TRS está aumentada, al igual que las concentraciones de las citoquinas proinflamatorias (IL-6 e IL-8) y de factor de necrosis tumoral ($TNF\alpha$), en el sobrenadante de estos mismos en comparación con tejido obtenido de pacientes con amigdalitis recurrente²⁹. En el estudio de Tam y cols se midieron los niveles plasmáticos de proteína C reactiva (PCR), citoquinas proinflamatorias, $TNF\alpha$, interferón gama ($INF-\gamma$) y factor de crecimiento de macrófagos granulocitos (GM-CSF) en niños con TRS diagnosticado mediante polisomnografía y controles, encontrando niveles significativamente aumentados de $INF-\gamma$ y IL-8 en los niños con TRS³⁰. Keirandish-Gozal cultivó tejido de adenoamígdalas de niños con TRS en un medio con corticoides (dexametasona, fluticasona y budesonida) observando una disminución de la tasa de proliferación celular y un aumento de la apoptosis³¹. Estos resultados apoyan la hipótesis de que un proceso inflamatorio sea el causante de la HAA³⁰.

Por otro lado, existe evidencia que sugiere que un subgrupo de LT, denominado CLT, podrían estar involucrados en la fisiopatología de TRS en pacien-

tes pediátricos con HAA. Primero, existe expresión de receptores de LT (RLT1 y RLT2) en el tejido adenoamigdalino de pacientes pediátricos que está incrementada en pacientes con TRS al compararla con pacientes con amigdalitis a repetición^{32,33}. Segundo, los linfocitos del tejido amigdalino de niños con TRS y amigdalitis recurrente expresan enzimas que forman parte de la síntesis de los leucotrienos, sin embargo, en los niños con TRS estas enzimas se encuentran significativamente aumentadas en comparación a otros pacientes³⁴. Tercero, la concentración de LT en aire exhalado se encuentra elevada en niños que presentan un índice de apnea-hipopnea mayor a 5 episodios por hora³⁵. Cuarto, el tratamiento con montelukast reduciría significativamente la severidad del TRS, efecto atribuible a la disminución del tamaño adenoideo^{36,37}. Por último, el LTD4 (subclase de CLT) es capaz de estimular la proliferación celular en cultivos de tejido amigdalino y adenoideo de niños con TRS, y los antagonistas de RLT1 la disminuyen *in vitro* de manera dosis dependiente³⁸. Así, se podría esperar que el nivel de LT se correlacionara con el grado de TRS, y que estos niveles se modificarían luego de una intervención que disminuyera la cantidad de tejido adenoamigdalino.

El presente estudio muestra que no existe asociación entre los niveles de LTU y los síntomas respiratorios altos en pacientes con TRS. Es más, no existen diferencias significativas entre los niveles de LTU basales en pacientes con TRS secundario a HAA en comparación a controles sanos. Además, no existen diferencias significativas entre los mismos sujetos antes y después de AA.

Goldbart y cols³⁵ midieron los niveles de LT en el aire condensado de la exhalación nasal en niños con TRS y los compararon con los niveles de sujetos sanos, sin roncopatía, demostrando que el aumento en concentraciones de LT en aire exhalado se asociaría a la severidad de la enfermedad. La diferencia entre nuestros resultados y estudios previos se puede deber a que nuestras mediciones reflejan los niveles de LT sistémicos, mientras que otros estudios mostrarían el rol de los LT a nivel local en los pacientes con TRS. Sin embargo, un estudio de Kaditis y cols³³ mostraron que la excreción urinaria de LT se correlacionaría con la severidad del TRS al estudiar un grupo de 92 pacientes. La diferencia en nuestros resultados

podría deberse a la cantidad de sujetos reclutados.

Independiente de lo anteriormente expuesto, existió una mejora significativa en la calidad de vida de los pacientes con TRS secundario a HAA luego de AA, como ha sido demostrado en estudios previos^{39,40}. Se observó una mejoría significativa de la sintomatología reflejada en la encuesta OSA-18 antes y después de la AA. Ante esto, la AA continúa siendo el manejo de elección en pacientes con TRS secundario a HAA grados III y IV.

En 2017, Satdhabudha y cols también propusieron que el nivel de CLT jugaría un rol a nivel de la patogénesis de los pacientes con TRS por lo que estudiaron los cambios en los niveles de leucotrienos urinarios previo y posterior a la AA. Dentro de sus resultados encontraron una disminución significativa de los niveles de leucotrienos urinarios posterior a AA. Además, encontraron niveles de leucotrienos más altos en pacientes con TRS más severos, aunque los resultados no fueron

significativos. Las diferencias con respecto a los resultados de nuestro estudio pueden deberse a la mayor muestra de pacientes sometidos a AA en el estudio de Satdhabudha y cols (33 vs 12), a la diferencia de edad de la población estudiada (promedio de 8,1 años vs 4,7 años)⁴¹.

CONCLUSIÓN

En conclusión, en nuestro estudio, los niveles de LTU no se encuentran elevados en pacientes con TRS secundario a HAA en comparación a niños sanos, no se correlacionan con su sintomatología y no disminuyen después de AA. Por lo tanto, concluimos que la medición de LTU no sería una herramienta útil en la evaluación de pacientes con TRS. Dado los resultados discordantes con estudios actuales, investigaciones adicionales son necesarias para evaluar si los LT juegan un rol relevante en esta patología.

BIBLIOGRAFIA

1. DEL ROSSO LM. Epidemiology and diagnosis of pediatric obstructive sleep apnea, *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2016; 46: 2-6.
2. LUMENG JC, CHERVIN RD. Epidemiology of pediatric obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc*. 2008; 5: 242-52.
3. BROUILLETTE RT, MANOUKIAN JJ, DUCHARME FM, OUDJHANE K, EARLE LG, LADAN S, MORIELLI A. Efficacy of fluticasone nasal spray for pediatric obstructive sleep apnea. *J Pediatr*. 2001; 138: 838-44.
4. GREENE MG, CARROLL JL. Consequences of sleep disordered breathing in childhood. *Curr Opin Pulm Med*. 1997; 3: 456-63.
5. GOZAL D. Sleep-disorder breathing and school performance in children. *Pediatrics*. 1998; 102: 616-20.
6. GOLDSTEIN NA, FATIMA M, CAMPBELL TF, ROSENFELD RM. Child behavior and quality of life before and after tonsillectomy and adenoidectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002; 128: 770-5.
7. SOFER S, WEINHOUSE E, TAL A, WANDERMAN KL, MARGULIS G, LEIBERMAN A, GUERON M. Cor pulmonale due to adenoidal or tonsillar hypertrophy or both in children. Noninvasive diagnosis and follow-up. *Chest*. 1988; 93: 119-22.
8. TAL A, LEIBERMAN A, MARGULIS G, SOFER S. Ventricular dysfunction in children with obstructive sleep apnea: radionuclide assessment. *Pediatr Pulmonol*. 1988; 4: 139-43.
9. ARENS R, McDONOUGH JM, CORBIN AM, RUBIN NK, CARROLL ME, PACK AI, LIU J, UDUPA JK. Upper airway size analysis by magnetic resonance imaging of children with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 167: 65-70.
10. MESSNER A. Tonsillectomy. *Oper Tech Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005; 16: 224-28.
11. BRODSKY L. Modern assessment of tonsils and adenoids. *Pediatr Clin North Am*. 1989; 36: 1551-69.
12. AKAN G, LEMANSKE R. Allergic Disease: Pathophysiology and Immunopathology. En: *Allergic Disease: Diagnosis and treatment*. Lieberman P, Anderson JA (Eds). Humana Press, Totowa, NJ, USA. 2007; 1-15.
13. ROYER M, GUZMÁN MA, GORMAZ JP, NAZAR G. Urinary leukotrienes in patients with nasal polyposis.

- Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008; 138: 633-6.
14. DUROUDIER NP, TULAH AS, SAYERS I. Leukotriene pathway genetics and pharmacogenetics in allergy. *Allergy.* 2009; 64: 823-39.
 15. PETERS-GOLDEN M, GLEASON MM, TOGIAS A. Cysteinyl leukotrienes: multi-functional mediators in allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy.* 2006; 36: 689-703.
 16. HEISE CE, O'DOWD BF, FIGUEROA DJ, SAWYER N, NGUYEN T, IM DS, ET AL. Characterization of the human cysteinyl leukotriene 2 receptor. *J Biol Chem.* 2000; 275: 30531-6.
 17. PRIETO L. Eficacia clínica de los antagonistas de cisteinil-leucotrienos en el asma. *Rev. Esp. Alergol Inmunol Clín.* 1998; 13: 1-12.
 18. SALA A, VOELKEL N, MACLOUF J, MURPHY RC. Leukotriene E4 elimination and metabolism in normal human subjects. *J Biol Chem.* 1990; 265: 21771-8.
 19. MALTBY NH, TAYLOR GW, RITTER JM, MOORE K, FULLER RW, DOLLERY CT. Leukotriene C4 elimination and metabolism in man. *J Allergy Clin Immunol.* 1990; 85: 3-9.
 20. MANNING PJ, ROKACH J, MALO JL, ETHIER D, CARTIER A, GIRARD Y, ET AL. Urinary leukotriene E4 levels during early and late asthmatic responses. *J Allergy Clin Immunol.* 1990; 86: 211-20.
 21. RABINOVITCH N, ZHANG L, GELFAND EW. Urine leukotriene E4 levels are associated with decreased pulmonary function in children with persistent airway obstruction. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 118: 635-40.
 22. MONTGOMERY-DOWNS HE, O'BRIEN LM, HOLBROOK CR, GOZAL D. Snoring and sleep-disordered breathing in young children: subjective and objective correlates. *Sleep.* 2004; 27: 87-94.
 23. MALLOL J, AGUIRRE V, AGUILAR P, CALVO M, AMARALES L, ARELLANO P, ET AL. Cambios en la prevalencia de asma en escolares chilenos entre 1994 y 2002: International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) - Chile phases I and III. *Rev Med Chile.* 2007; 135: 580-6
 24. TSUBOMATSU C, SHINTANI T, ABE A, YAJIMA R, TAKAHASHI N, ITO F, TAKANO K, HIMI T. Diagnosis and Treatment of Obstructive Sleep Apnea Syndrome in Children. *Adv Otorhinolaryngol.* 2016; 77: 05-11.
 25. RUBINSTEIN I. Nasal inflammation in patients with obstructive sleep apnea. *Laryngoscope.* 1995; 105: 175-7.
 26. Olopade CO, Christon JA, Zakkar M, Hua C, SWEDLER WI, SCHEFF PA, RUBINSTEIN I. Exhaled pentane and nitric oxide levels in patients with obstructive sleep apnea. *Chest.* 1997; 111: 1500-4.
 27. SEKOSAN M, ZAKKAR M, WENIG BL, OLOPADE CO, RUBINSTEIN I. Inflammation in the uvula mucosa of patients with obstructive sleep apnea. *Laryngoscope.* 1996; 106: 1018-20.
 28. LI AM, HUNG E, TSANG T, YIN J, SO HK, WONG E, FOK TF, NG PC. Induced sputum inflammatory measures correlate with disease severity in children with obstructive sleep apnoea. *Thorax.* 2007; 62: 75-9.
 29. SERPERO LD, KHEIRANDISH-GOZAL L, DAYYAT E, GOLDMAN JL, KIM J, GOZAL D. A mixed cell culture model for assessment of proliferation in tonsillar tissues from children with obstructive sleep apnea or recurrent tonsillitis. *Laryngoscope.* 2009; 119: 1005-10.
 30. TAM C, WONG M, MCBAIN R, BAILEY S, WATERS KA. Inflammatory measures in children with obstructive sleep apnoea. *J Paediatrics and Child Health.* 2006; 42: 277-82.
 31. KHEIRANDISH-GOZAL L, SERPERO LD, DAYYAT E, KIM J, GOLDMAN JL, SNOW A, BHATTACHARJEE R, GOZAL D. Corticoesteroids suppress in vitro tonsillar proliferation in children with obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J.* 2009; 33: 1077-84.
 32. GOLDBART AD, GOLDMAN JL, LI RC, BRITTIAN KR, TAUMAN R, GOZAL D. Differential expression of cysteinyl leukotriene receptors 1 and 2 in tonsils of children with obstructive sleep apnea syndrome or recurrent infection. *Chest.* 2004; 126: 13-8.
 33. KADITIS AG, IOANNOU MG, CHAIDAS K, ET AL. Cysteinyl leukotriene receptors are expressed by tonsillar T cells of children with obstructive sleep apnea. *Chest.* 2008; 134: 324-31.
 34. TSAOUSSOGLU M, HATZINIKOLAOU S, BALTATZIS G, ET AL. Expression of Leukotriene biosynthetic enzymes in tonsillar tissue of children with obstructive sleep apnea, a prospective nonrandomized study. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014; 140: 944-50.
 35. GOLDBART AD, KRISHNA J, LI RC, SERPERO LD, GOZAL D. Inflammatory mediators in exhaled breath condensate of children with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest.* 2006; 130: 143-8.

36. GOLDBART AD, GOLDMAN JL, VELING MC, GOZAL D. Leukotriene modifier therapy for mild sleep-disordered breathing in children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 172: 364-70.
37. KHEIRANDISH L, GOLDBART AD, GOZAL D. Intranasal steroids and oral leukotriene modifier therapy in residual sleep-disordered breathing after tonsillectomy and adenoidectomy in children. *Pediatrics.* 2006; 117: 61-6.
38. DAYYAT E, SERPERO LD, KHEIRANDISH-GOZAL L, GOLDMAN JL, SNOW A, BHATTACHARJEE R, GOZAL D. Leukotriene pathways and in vitro adenotonsillar cell proliferation in children with obstructive sleep apnea. *Chest.* 2009; 135: 1142-49.
39. PARUTHI S, BUCHANAN P, WENG J, CHERVIN RD, MITCHELL RB, DORE-STITES D, SADHWANI A, KATZ ES, BENT J, ROSEN CL, REDLINE S, MARCUS CL. Effect of adenotonsillectomy on parent-reported sleepiness in children with obstructive sleep apnea. *Sleep.* 2016; 39: 2005-12.
40. GARETZ SL, MITCHELL RB, PARKER PD, ET AL. Quality of life and obstructive sleep apnea symptoms after pediatric adenotonsillectomy. *Pediatrics.* 2015; 135: 477-86.
41. SATDHABUDHA A, SRITIPSUKHO P, MANOCHANTR S, CHANVIMALUENG W, CHAUMRATTANAKUL U, CHAUMPHOL P. Urine cysteinyl leukotriene levels in children with sleep disordered breathing before and after adenotonsillectomy. *Int J Pediatric Otorhinolaryngology,* 2017; 94: 112-16.

Correspondencia: Constanza Valdés P.
Dirección: Av. Salvador 486. Santiago, Chile
E mail: cvaldesp@clc.cl