

Apnea obstructiva del sueño

Obstructive sleep apnea

Rosa Caridad Truffin Hernández¹* <https://orcid.org/0000-0001-5788-6736>

¹Hospital Clínico Quirúrgico “Arnaldo Milian Castro”. Villa Clara, Cuba.

*Autor para la correspondencia: rosath@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: El síndrome de apnea obstructiva del sueño se produce por la oclusión intermitente y repetitiva de la vía aérea superior durante el sueño, lo que origina una interrupción completa (apnea) o parcial (hipopnea) del flujo aéreo. Su prevalencia es considerable (4-6 % de los varones y 2 % de las mujeres).

Objetivo: Profundizar en los aspectos cognoscitivos relacionados con el ronquido en los niños, como signo más frecuente de trastorno respiratorio obstructivo del sueño

Métodos: Se realizó una revisión bibliográfica de textos impresos y búsqueda en internet sobre las características clínicas del síndrome de apnea obstructiva del sueño.

Síntesis e integración de la información: El ronquido constituye la manifestación sonora de la resistencia de la vía aérea superior durante el sueño, y es el signo cardinal de los trastornos respiratorios del sueño, los reiterados episodios de hipoxia, hipercapnia y cambios abruptos en la presión intratorácica pueden inducir alteraciones autonómicas, y se detecta una disfunción del sistema nervioso autonómico.

Conclusiones: La importancia de estos trastornos reside en su alta prevalencia y las morbilidades asociadas, como: trastornos neurocognitivos, rendimiento escolar deficiente, disfunción conductual, complicaciones cardiovasculares, consecuencias metabólicas y mala calidad de vida relacionada con la salud.

Palabras clave: apnea; polisomnografía; trastornos respiratorios del sueño.

ABSTRACT

Introduction: Obstructive sleep apnea syndrome is caused by intermittent and repetitive occlusion of the upper airway during sleep, resulting in a complete (apnea) or partial (hypopnea) interruption of airflow. Its prevalence is considerable (4-6% of men and 2% of women).

Objective: To deepen the cognitive aspects related to snoring in children, as the most frequent sign of obstructive sleep disorder.

Methods: A literature review of printed texts and internet search on the clinical characteristics of obstructive sleep apnea syndrome were performed.

Synthesis and integration of information: Snoring is the sound manifestation of upper airway resistance during sleep, and is the cardinal sign of sleep breathing disorders, repeated episodes of hypoxia, hypercapnia. Abrupt changes in intrathoracic pressure can induce autonomic alterations, detecting a dysfunction of the autonomic nervous system.

Conclusions: The importance of these disorders lies in their high prevalence and associated morbidities, such as neurocognitive disorders, poor school performance, behavioral dysfunction, cardiovascular complications, metabolic consequences and poor health-related quality of life.

Keywords: apnea; polysomnography; sleep breathing disorders

Recibido: 14 /06/ 2019

Aprobado: 16 /08/ 2019

Introducción

El síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño (SAOS) es la expresión más grave del trastorno respiratorio del sueño (TRS), y se caracteriza por episodios recurrentes de obstrucción parcial o completa de la vía aérea superior, expresados en apneas e hipoapneas, con alteración del intercambio gaseoso y fragmentación del sueño. Se puede encontrar entre el 1 y 4 % de la población pediátrica.

El ronquido constituye la manifestación sonora de la resistencia de la vía aérea superior durante el sueño, y constituye el signo cardinal de los TRS. Estos forman un espectro continuo que abarca desde el ronquido primario hasta el síndrome de apnea-hipopnea del

sueño, y pasa por estadios intermedios, como el síndrome de resistencia aumentada de la vía aérea superior y el síndrome de hipoventilación central.⁽¹⁾

El objetivo de este trabajo es profundizar en los aspectos cognoscitivos relacionados con el ronquido en los niños, como signo más frecuente de trastorno respiratorio obstructivo del sueño

Métodos

Se realizó una revisión bibliográfica de textos impresos y búsqueda en internet sobre las características clínicas del síndrome de apnea obstructiva del sueño. La búsqueda de la información se realizó en un periodo de cuatro meses (desde el 1 de enero hasta el 30 de abril de 2019). Se emplearon las siguientes palabras: apnea, polisomnografía, trastornos respiratorios del sueño. A partir de la información obtenida se realizó una revisión bibliográfica de un total de 54 artículos publicados en las bases de datos PubMed, Hinary, Medline y SciELO. Mediante el gestor de búsqueda y administrador de referencias EndNote, se utilizaron 30 referencias para realizar la revisión.

Síntesis e integración de la información

Las apneas obstructivas del sueño se clasifican de acuerdo con el número de eventos respiratorios que se presentan por hora de sueño: en leve (10 a 20), moderada (20 a 40) y severa (mayor de 40). Existen, además, determinadas circunstancias que aumentan la probabilidad de que el paciente sufra un TRS.

Los factores de riesgos de trastornos respiratorios del sueño pueden ser:^(2,3)

1. Antecedentes familiares de SAOS y de adenoamigdalectomía en los padres.
2. Prematuridad.
3. Socioeconómicos y medioambientales: el SAOS es más frecuente y tiene repercusiones clínicas más nocivas en las clases sociales desfavorecidas y en convivientes de fumadores.
4. Preocupación de los padres respecto a la respiración nocturna del niño: con una *odds ratio* (OR) de 4,4, más valorable aun dado el escaso nivel de conocimientos de los padres con respecto al SAOS infantil (solo un 20 % de padres de niños roncadores

conoce que el SAOS tiene repercusiones clínicas en sus hijos y puede tratarse mediante cirugía).

5. Obesidad: existen trabajos^(4,5) que muestran un incremento de 3,5 veces el riesgo de presentar SAOS por cada aumento de un punto en el valor z del índice de masa corporal (IMC), la obesidad se comportaría como un factor de riesgo independiente para el ronquido y el SAOS, parece que la distribución de grasa corporal es el factor con más relevancia en la aparición del SAOS en niños obesos, por ello se recomienda centrar más la atención en el control del perímetro de cintura que solo en el IMC.
6. Hipertensión arterial: para algunos autores^(6,7) existe una relación directa entre las cifras de tensión arterial y el índice de apneas-hipopneas, La posibilidad de presentar hipertensión arterial (HTA) aumenta de forma exponencial en niños obesos con SAOS.
7. Alteraciones respiratorias: asma (la OR de asociar un asma grave en niños con SAOS es de 3,62) alteraciones rinosinuales, laringomalacia, fibrosis quística y neumonía.
8. Síndrome de Down y otras alteraciones craneofaciales: la condición de presentar síndrome de Down aumenta la OR de SAOS a 5,1. Hasta un 75 % de niños con craneosinostosis sindrómica presentan un SAOS.
9. Enuresis: la OR de SAOS es de 5,29 en enuresis secundaria. La adenoamigdalectomía resuelve la enuresis hasta en un 50 % de los casos.
10. Epilepsia.
11. Cambios conductuales y/o escolares: especialmente reseñable la comorbilidad con el trastorno por déficit de atención-hiperactividad (TDAH), que aparece hasta en un 23 % de niños con una dificultad en el sueño.
12. Excesiva somnolencia diurna (ESD): relacionada sobre todo con casos graves y en niños obesos, y presenta una OR de SAOS de 6,3.
13. Hipertrofia adenoamigdal: la observación de una respiración bucal diurna obligada presenta una OR de 3,7 en los SAOS. Aunque es fácil de entender la relación entre el volumen libre de la vía aérea y su posible obstrucción, la valoración subjetiva del tamaño adenoamigdal en vigilia (índice de Friedman), no se correlaciona directamente con la colapsabilidad de la vía aérea durante el sueño nocturno ni con la existencia ni la gravedad del SAOS.

Internacionalmente, se ha propuesto un algoritmo como herramienta de ayuda al diagnóstico en todo niño roncador habitual (aquel que ronca más de tres noches a la semana, por más de tres semanas seguidas, sin presentar infección de las vías respiratorias superiores), que incluye unos criterios mayores y otros menores:

Criterios mayores

- Problemas de aprendizaje.
- Somnolencia diurna (se duerme en clases más de 1 vez por semana).
- Déficit de atención e hiperactividad.
- Presión arterial > percentil 85 (P₈₅) para la talla.
- Enuresis resistente al tratamiento.
- Índice de masa morporal > P₉₇ para la edad.
- Índice de Mallampati >2 + hipertrofia adenoidea. La escala de Mallampati describe la anatomía de la vía aérea superior en función de la dificultad de intubación (del grado I: fácilmente intubable-sin hipertrofia amigdalar, al grado IV: de muy difícil intubación-con amígdalas hiperplásicas que impiden la visión de la úvula).

Criterios menores

- Hipercolesterolemia para la edad.
- Otitis media aguda y/o infecciones de la vía aérea superior recurrente.
- Asma/rinitis alérgica.
- Historia familiar de SAOS (un progenitor o tres familiares cercanos).
- Historia de prematuridad.

La existencia en un niño roncador habitual de al menos cuatro criterios mayores o tres mayores y dos menores sería indicación de estudio de una apnea obstructiva del sueño.²

Existen además alteraciones anatómicas o funcionales de la vía aérea superior que pueden favorecer o estar implicadas en el origen de la apnea obstructiva del sueño son:

1. Anomalías estructurales o funcionales de las fosas nasales o de la oronasofaringe
 - a) desviación del septum nasal
 - b) pólipos y tumores nasales
 - c) hipertrofia de los cornetes nasales

- d) adenoides o tumores rinofaríngeos
 - e) macroglosía
 - f) pliegues faringoamigdalinos hipertróficos
 - g) hipertrofia amigdalar o velopalatina
 - h) micrognatia, retrognatia u otros defectos estructurales del macizo facial
2. Trastornos neuromusculares que afectan a la oronasofaringe
- a) distrofia miotónica
 - b) siringomielia
 - c) poliomielitis
 - d) esclerosis lateral amiotrófica
 - e) miopatías
3. Depósito de grasa u otras sustancias en las paredes de la vía aérea superior.
- a) obesidad.
 - b) linfomas y otros tumores
 - c) lipomatosis
 - d) bocios
 - e) masas cervicales diversas
4. Enfermedades endocrino-metabólicas
- a) obesidad
 - b) acromegalia
 - c) hipotiroidismo
 - d) amiloidosis y tesarismosis⁽⁶⁾

La fisiopatología consiste en que el ronquido, expresión del estrechamiento de la faringe, se debe a la vibración de las partes blandas de la vía aérea superior (paredes faríngeas, velo del paladar y úvula). El ronquido es cada vez más sonoro, como consecuencia del aumento de la actividad de los músculos respiratorios, que intentan vencer la limitación al flujo aéreo.

En un determinado momento se produce el colapso de la faringe, lo que determina el comienzo de un periodo de apnea. Los movimientos toraco-abdominales (esfuerzo respiratorio), estimulados por la hipoxemia y la hipercapnia, aumentan de forma progresiva, incluso se hacen paradójicos. Finalmente, el silencio de la apnea se rompe con un ronquido estertoroso, que refleja el restablecimiento de la permeabilidad de la vía aérea, los gases

respiratorios sanguíneos se normalizan, el sueño se recupera y se reinicia así un ciclo que se repite múltiples veces cada noche.

Las apneas obstructivas también pueden ocasionar importantes alteraciones en el intercambio gaseoso intrapulmonar, que a su vez son responsables del mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares y vasculo-cerebrales.⁽⁶⁾

Las manifestaciones clínicas incluyen síntomas nocturnos: ronquidos, pausas de apnea referidas, despertares bruscos con asfixia, sueño agitado, nicturia y enuresis, reflujo gastroesofágico, sialorrea, sequedad de la boca, diaforesis. Los síntomas diurnos: somnolencia, cansancio, irritabilidad, alteraciones del carácter, ansiedad, depresión, deterioro intelectual y pérdida de la memoria, cefaleas matutinas, hipoacusia, disminución de la libido e impotencia sexual.⁽⁶⁾

Los signos al examen físico son: hiperplasia adenoamigdalina, facie adenoidea, respiración bucal, signos de atopia, rinitis alérgica, hipertrofia de cornetes, pólipos, macroglosia, alteraciones dentomaxilares, paladar ojival, micrognatia o retrognatia, hipertensión arterial o hipertensión pulmonar no explicada por otras causas.^(8,9)

Morbilidad asociada a los trastornos respiratorios del sueño

En una revisión y metaanálisis que incluyó 61 casos, se correlacionó los trastornos respiratorios en niños con trastornos de conducta, agresividad, labilidad emocional, comportamiento escolar inadecuado, déficit en atención selectiva, atención sostenida y mantenimiento de alerta. Se ha planteado que la fragmentación del sueño y los episodios hipóxicos del SAOS, afectarían el funcionamiento del área cortical prefrontal, lo que está estrechamente relacionado con las funciones ejecutivas.^(10,11,12)

Integra muchos de los efectos negativos que tienen los TROS, los niños que padecen de esta condición, exhiben un peor desempeño social, mayor prevalencia de síntomas depresivos, peor calidad de vida y mayor utilización de los servicios de salud.⁽¹³⁾

En pacientes con SAOS e incluso en niños con TROS tan leves como ronquido primario, se ha observado la presencia de parámetros de inflamación crónica. Además, se encuentra un aumento del óxido nítrico exhalado a nivel nasal y de varias citoquinas pro-inflamatorias, como factor de necrosis tumoral, interleuquinas 6 y 8 y un predominio de linfocitos Th17 respecto a Linfocitos T reguladores, correlacionado con la severidad de la obstrucción de la vía aérea.^(14,15,16)

También los valores séricos de proteína C reactiva ultrasensible están aumentados, al igual que moléculas de adhesión y el factor inhibitorio de la migración de macrófagos, citoquina pro-inflamatoria implicada en variados trastornos inflamatorios incluye enfermedades cardiovasculares. Estas alteraciones desencadenan una cascada de citoquinas, facilitan la apoptosis de células endoteliales, la activación de plaquetas y de macrófagos, la proliferación de células musculares lisas en pared vascular y daño endotelial, fundamento del inicio y progresión de la variada morbilidad asociada a SAOS.^(17,18)

Adicionalmente existe variada evidencia de aumento del estrés oxidativo, aun en los casos más leves, como la elevación de H₂O₂ en el aire exhalado,⁽¹⁹⁾ aumento de niveles séricos de un marcador de estrés oxidativo de lípidos, como isoprostanos (8-iso-prostaglandina F₂-alfa) y una de las isoformas de la enzima NADPH oxidasa, soluble (sNOX2-dp), correlacionadas con evidencia de una disfunción endotelial que se refleja en una restricción de la dilatación vascular mediada por flujo.⁽²⁰⁾

Los reiterados episodios de hipoxia, hipercapnia y cambios abruptos en la presión intratorácica pueden inducir alteraciones autonómicas, por lo que se detecta una disfunción del sistema nervioso autonómico, elevación de las cifras de presión arterial, mayor variabilidad de ellas durante la vigilia y el sueño, y una mayor diferencia de la presión arterial sistólica entre el día y la noche. También se han objetivado elementos ecográficos e histopatológicos de una remodelación ventricular.^(21,22)

En niños y adolescentes con SAOS que además son obesos, se producen diferentes alteraciones metabólicas como resistencia a la insulina, dislipidemias con aumento de colesterol LDL, reducción de colesterol HDL, y disminución de niveles de vitamina D, alteraciones que tienden a mejorar con el tratamiento. También se han encontrado tendencia a hígado graso e infiltración leucocitaria intrahepática, células de Kupffer activadas y aumento de la apoptosis de hepatocitos, en relación con la gravedad de la desaturación nocturna.^(18,23,24,25)

Exámenes importantes para el diagnóstico

La polisomnografía convencional permite analizar simultáneamente las variables neurofisiológicas y las cardiorrespiratorias y en la que la vigilancia del enfermo durante la noche es continua, permite evaluar la repercusión de las apneas y de las hipopneas sobre la función cardiorrespiratoria y la organización del sueño. En esta técnica se incluyen, los registros cardiorrespiratorios, el flujo aéreo nasobucal, los movimientos torácicos y

abdominales (esfuerzo ventilatorio), la saturación transcutánea de oxígeno, el electrocardiograma (ECG) y la posición corporal.

La arquitectura del sueño y su relación con las apneas, hipopneas y desaturaciones se estudia a través de los registros neurofisiológicos, en los que se integran el electroencefalograma (EEG), el electrooculograma (EOG) y el electromiograma (EMG) submentoniano. En la polisomnografía también pueden incluirse otros análisis, como el de los ruidos respiratorios (ronquido), los movimientos de las extremidades, la presión intraesofágica, etc., que están indicados en algunas ocasiones y que pueden ser útiles en el diagnóstico diferencial de enfermos especialmente complejos.⁽²⁾

La polisomnografía es el método diagnóstico más preciso, aunque también es el más laborioso, complejo y caro, ya que, requiere la presencia constante de personal especializado para supervisar y atender el estudio durante toda la noche. Por otro lado, con bastante frecuencia no se tolera bien por los enfermos, dada la incomodidad que conlleva y el medio hospitalario en el que se realiza, muy distinto al habitual del paciente.

En contraposición, la poligrafía cardiorrespiratoria nocturna, que puede hacerse a domicilio, es un método mucho más sencillo, que no requiere vigilancia y que se acepta bastante bien por el enfermo. Su especificidad en la identificación del SAOS es alta y su sensibilidad también es buena, por lo que en los últimos años se ha erigido como una alternativa a la polisomnografía convencional.

Otras pruebas complementarias:

- Nasofibroscopia con endoscopia flexible: que permite valorar la permeabilidad de las fosas nasales, la hipertrofia adenoidea y las alteraciones laríngeas.
- Cefalometría: aunque ninguna de las medidas propuestas hasta el momento resulta con una suficiente sensibilidad ni especificidad para que sirva en el diagnóstico del SAOS infantil, parece que estos pacientes y una morfología craneofacial desfavorable presentan más probabilidades de precisar cirugía.
- Faringometría acústica.
- Rinometría para medir la presión intranasal.
- Presión intraesofágica.
- Determinación de biomarcadores en suero, en orina, en saliva y en aire exhalado: en base a la patogénesis inflamatoria del SAOS, diferentes autores han publicado

prometedores estudios de diagnóstico basados en la determinación de diferentes proteínas en diferentes fluidos corporales.^(6,8)

- Resonancia magnética de cabeza y cuello: para valorar el espacio de la vía aérea.

Se acepta por muchos autores que el tratamiento electivo es la adenoamigdalectomía.^(4,6,9) La eficacia de esta técnica oscila entre el 27,2 y el 78 %. Tal disparidad de resultados se explica por la heterogeneidad de los estudios publicados en cuanto al concepto de curación o mejoría (clínica o polisomnográfica) y a las características de los pacientes incluidos. Se han empleado también corticoides nasales.^(27,28,29)

Con respecto al montelukast, aunque existen algunos estudios de limitada extensión sobre su eficacia, la AAP concluye que no existen suficientes datos para recomendar esta línea de tratamiento.

Un reciente ensayo clínico evaluó la terapia antiinflamatoria a medio plazo (corticoides intranasales durante tres meses y montelukast oral durante 6-12 meses) en niños de 2 a 14 años de edad con SAOS leve no tributarios de tratamiento quirúrgico. Se encontraron efectos clínicos beneficiosos en un 80 % de los casos y mejoría de las variables polisomnográficas en un 62 %, sobre todo en los niños de menos edad y no obesos.⁽³⁰⁾

El tratamiento de la ortodoncia (expansión maxilar rápida), se basa en el aumento del diámetro trasverso del paladar mediante la reapertura de la sutura del paladar medio. Son escasas las evidencias disponibles en cuanto a sus indicaciones y efectividad, aunque parece que puede ser útil en niños con alteraciones craneofaciales.⁽¹⁾

La traqueostomía, técnica extremadamente efectiva pero reservada para SAOS graves con fallo de otros tratamientos previos.

Todos los niños deben ser evaluados clínicamente tras el tratamiento quirúrgico. La AAP sobre trastornos del sueño en la infancia y adolescencia en Atención Primaria recomiendan con un grado de evidencia B dicha evaluación de todos los pacientes intervenidos a las 6-8 semanas. Esta la llevará a cabo el pediatra de Atención Primaria y debe ser continua y mantenida, pues se describen casos de recurrencia del TRS incluso años después de un tratamiento satisfactorio.

Se concluye, la importancia de estos trastornos reside en su alta prevalencia y las morbilidades asociadas como: trastornos neurocognitivos, rendimiento escolar deficiente, disfunción conductual, complicaciones cardiovasculares, consecuencias metabólicas y mala calidad de vida relacionada con la salud.

Referencias bibliográficas

1. Navarro I. El niño roncadador. Rev Pediatr Aten Primaria Madrid. 2014 [acceso 28/07/2019];16(3):89-100. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1139-76322014000200013&lng=es
2. Alonso M, Canet T, Cubell M, Estivill E, Fernández E, Gozal D, et al. Documento de consenso del síndrome de apneas-hipopneas durante el sueño en niños. Arch Bronconeumol. 2011;47(5):2-18.
3. Chervin D, Clarke F, Huffman L. School performance, race, and other correlates of sleep-disordered breathing in children. Sleep Med. 2003;4:21-7.
4. Chervin D, Archbold H, Dillon E. Inattention, hyperactivity and symptoms of sleep-disordered breathing. Pediatrics. 2002;109:449-56.
5. O'Brien M, Mervis B, Holbrook R. Neurobehavioral implications of habitual snoring in children. Pediatrics. 2004;11(4):44-9.
6. Carvalho B, Prado F, Silva L. Cognitive dysfunction in children with sleep-disordered breathing. J Child Neurol. 2005;20:400-4.
7. Beebe W. Neurobehavioral morbidity associated with disordered breathing during sleep in children: a comprehensive review. Sleep Med. 2006;29:1115-34.
8. Marcus L, Brooks J, Ward D. Diagnosis and Management of Childhood Obstructive Sleep Apnea Syndrome. Pediatrics. 2012;130:714-55.
9. Chervin D, Ruzicka L, Archbold H, Dillon E. Snoring predicts hyperactivity four years later. Sleep Med. 2005;28:885-90.
10. American Academy of Pediatrics. Clinical practice guideline: Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apneas syndrome. Pediatrics. 2002;109:704-12.
11. Beebe W, Gozal D. Obstructive sleep apnea and the prefrontal cortex: Towards a comprehensive model linking nocturnal upper airway obstruction to daytime cognitive and behavioral deficits. J Sleep Res. 2002;11:1-16.
12. Esteller E, Barceló M, Segarra F, Piñeiro Z, Pujol A, Matíño E, et al. Alteraciones neurocognitivas y conductuales en los trastornos del sueño infantil. Acta Otorrinolaringol Esp. 2009;60:325-31.

13. Tarasiuk A, Greenberg S, Simon T. Elevated morbidity and health care use in children with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175:55-61.
14. Gut G, Tauman R, Greenfeld M. Nasal nitric oxide in Sleepdisordered breathing in children. *Sleep Breath.* 2016;20:303-8.
15. Huang S, Guilleminault C, Hwang M. Inflammatory cytokines in pediatric obstructive sleep apnea. *Medicine (Baltimore).* 2016;95:494-6.
16. Gozal D, Serpero D, Capdevila O, Kheirandish L. Systemic inflammation in non-obese children with obstructive sleep apnea. *Sleep Med.* 2008;9:254-9.
17. Khalyfa A, Kheirandish I, Capdevila O. Macrophage migration inhibitory factor gene polymorphisms and plasma levels in children with obstructive sleep apnea. *Pediatr Pulmonol Pennsylvania.* 2012;47:1001-11.
18. Gozal D, Kheirandish L. Cardiovascular morbidity in obstructive sleep apnea: oxidative stress, inflammation, and much more. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177:369-75.
19. Malakasioti G, Alexopoulos E, Befani C, et al. Oxidative stress and inflammatory markers in the exhaled breath condensate of children with OSA. *Sleep Breath.* 2012;16:703-8.
20. Loffredo L, Zicari M, Occasi F. Endothelial dysfunction and oxidative stress in children with sleep disordered breathing: role of NADPH oxidase. *Atherosclerosis.* 2015;240:222-7.
21. Amin R, Somers K, Mc Connell K. Activity-adjusted 24-hour ambulatory blood pressure and cardiac remodeling in children with sleep disordered breathing. *Hypertension.* 2008;51:84-91.
22. Arias A, García F, Alonso A. Pulmonary hypertension in obstructive sleep apnea: effects of continous positive airway pressure. A randomized, controlled cross-over study. *Eur Heart J.* 2006;27:1106-13.
23. Gozal D, Capdevila O, Kheirandish L. Metabolic alterations and systemic inflammation in obstructive sleep apnea among Nonobese and Obese prepubertal children. *Am J Respi Crit Care Med.* 2008;177:1142-9.

24. Zong J, Liu Y, Huang Y. Serum Lipids alterations in adenoid hypertrophy or adenotonsillar hypertrophy children with sleep disordered breathing. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2013;77:717-20.
25. Kheirandish L, Peris E, Gozal D. Vitamin D levels and obstructive sleep apnoea in children. *Sleep Med.* 2014;15:459-63.
26. Sundaram S, Sokol R, Capocelli E. Obstructive sleep apnea and hypoxemia are associated with advanced liver histology in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr Belgian.* 2014;16(4):16-31
27. Roland S, Rosenfeld M, Brooks J, Friedman R, Jones J, Kim W, *et al.*; American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery Foundation. Clinical practice guideline: Polysomnography for sleep-disordered breathing prior to tonsillectomy in children. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2011;145(1):11-19
28. Tan L, Gozal D, Ramirez M, Bandla P, Kheirandish L. Overnight polysomnography versus respiratory polygraphy in the diagnosis of pediatric obstructive sleep apnea. *Sleep.* 2014;37:255-60
29. Lim J, McKean C. Adenotonsillectomy for obstructive sleep apnea in children. *Cochrane Database Syst Rev.* Brasilea. 2009;14(2):16-21
30. Kheirandish L, Bhattacharjee R, Bandla P, Gozal D. Anti-Inflammatory Therapy Outcomes for Mild OSA in Children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;18(2):55-61.