ALTERACIONES COGNITIVAS Y CONDUCTUALES EN LOS TRASTORNOS RESPIRATORIOS DEL SUEÑO (TRS) EN NIÑOS

COGNITION AND BEHAVIORAL MORBIDITY ASSOCIATED WITH SLEEP DISORDERED BREATHING IN CHILDREN

Dr Tomas Mesa L¹, Dra. Claudia Rizzo L²

1 Profesor Asociado. División Neurociencias y Pediatría. Escuela de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.

2 Neuróloga Pediatra. Centro Médico del Sueño. Pontificia Universidad Católica de Chile

ABSTRACT

Sleep disorder breathing (SDB) in childhood includes a broad spectrum of disease ranging from primary snoring to more severe forms of obstructive sleep apnea syndrome. They may be associated with alterations different than those seen in adults, e.g., children present a low percentage of daytime sleepiness. Nevertheless, they present great difficulties in their learning, and failure in memory and attention and reports of behavior of aggressiveness. We analyze in the present review the cognitive and behavioral deficits associated with the RDS and the main tests that are made for its study.

Keywords: sleep apnea syndromes, neuropsychology, cognition, behavioral symptoms

RESUMEN

Los trastornos respiratorios del sueño (TRS) en la infancia incluyen un amplio espectro que comprende desde el ronquido primario hasta las formas más graves de síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS). Los niños presentan sintomatología asociada distinta a los adultos, como un bajo porcentaje de somnolencia diurna. No obstante refieren dificultades en su aprendizaje, fallas en memoria, atención y cambios en su comportamiento como hiperactividad y agresividad. Se analizan los déficit cognitivos y conductuales asociados a los TRS y las principales pruebas neuropsicológicas o test que se realizan para su estudio.

Palabras clave: síndrome de apnea del sueño, neuropsicología, trastornos cognitivos, síntomas conductuales

INTRODUCCIÓN

Los trastornos respiratorios del sueño son una serie de condiciones que puede afectar a los niños, con una frecuencia de 2-4% provocando importantes comorbilidades que afectan a los sistemas nervioso central, cardiovascular, metabólico y al crecimiento.

Incluyen alteraciones inmediatas y otras potenciales a largo plazo con una importante morbilidad al afectar a un cerebro en desarrollo.⁽¹⁻⁵⁾

Los compromisos cognitivos y de conducta en los pacientes pediátricos con TRS han sido estudiados, describiéndose cambios en la conducta y emoción, rendimiento escolar, atención sostenida, atención selectiva y alerta. Además estos se asocian a alteraciones en el lenguaje expresivo, percepción visual y memoria entre otros.^(1,4)

Correspondencia:

Dr Tomás Mesa

Diagonal Paraguay 362

Santiago de Chile

Correo electrónico: tomasmesalatorre@gmail.com

Tanto los mecanismos por los cuales los TRS afectan a algunos niños y a otros en menor medida, como sus vías, siguen sin entenderse completamente, pero existen importantes estudios intentando en los últimos años comprender un poco más al respecto y dilucidar fenotipos.

ANTECEDENTES

El comportamiento diurno ha sido lo primero que se ha intentado evaluar como repercusión de cualquier trastorno del sueño, pero sabemos que en los niños, a diferencia de los adultos, no es frecuente encontrar la somnolencia diurna⁽⁴⁻⁷⁾.

Estudios han mostrado que los niños con SAOS no experimentan excitaciones corticales como los adultos⁽⁸⁾. El reporte habitual es más bien el ronquido identificado por los padres. Gozal y cols demostraron que solo un 15% de los niños con SAOS experimentan somnolencia diurna excesiva⁽⁹⁾. Y más bien es consignado un comportamiento de "externalización diurna" que va desde hiperactividad, comportamiento rebelde,

agresividad y dificultades en el aprendizaje escolar⁽¹⁰⁻¹⁴⁾. La frecuencia de alteraciones en la conducta y la atención es tres veces mayor en pacientes pediátricos con TRS⁽¹⁵⁾.

Los trastornos respiratorios del sueño son un amplio espectro de patologías, desde el ronquido primario, la hipopnea, la resistencia aumentada en la vía aérea superior, la apnea obstructiva del sueño, que es una de la más estudiadas y las apneas centrales.

La incidencia de ronquido primario es de 10-12% en los niños en edad preescolar y escolar. El SAOS corresponde aproximadamente al 1%-3% de la población infantil⁽¹⁾. La incidencia máxima de SAOS se describe entre los 2 y 5 años, edades durante las cuales las amígdalas y adenoides son de mayor tamaño.

El ronquido primario incluye una respiración ruidosa con preservación de los patrones de sueño, ventilación alveolar adecuada y saturación arterial de oxígeno normal. Se cuestiona que el ronquido no es una consideración benigna debido a resultados en la calidad de sueño y el comportamiento de los niños. Los niños con ronquido primario presentan disminución del sueño REM (Rapid Eye Movements) en relación con el tiempo de sueño total y un incremento en el número de microdespertares. Estos pacientes presentan peores resultados en pruebas neurocognitivas.^(6,15,16)

FISIOPATOLOGÍA Y PATOGENIA

La patogénesis y la fisiopatología que afecta el desempeño escolar y comportamiento diurno no se ha estudiado tan ampliamente como en los adultos⁽²⁾. Algunas explicaciones estarán dadas ya que se sabe que el sistema nervioso central es particularmente sensible a la hipoxemia. En adultos, Gremberg reportó que la hipoxemia durante el sueño produce alteraciones en la atención, eficiencia motora y percepción y organización⁽¹⁷⁾. Chesshire y cols describieron una asociación entre decremento en coeficiente intelectual (CI) y número de apneas/hipoapneas⁽¹⁸⁾.

Se postula que los niños serían más susceptibles a las alteraciones causadas por los TRS y además los episodios mantenidos por periodos más largos, podrían conducir a cambios o alteraciones corticales. Se conoce que el niño depende de la atención y concentración para memorizar y fijar conocimientos. Es posible que el grado de recuperación de la función esté sujeta a la edad de inicio y duración del TRS, sabiendo que ellos poseen plasticidad neuronal, lo que proporcionaría ventajas de recuperación, sin olvidar que existen ventanas de periodos críticos en el sistema nervioso central⁽¹⁹⁻²¹⁾.

Los mecanismos específicos mediante los cuales el SAOS provoca déficit neurocognitivos y conductuales, como somnolencia diurna, depresión, alteración de la memoria, problemas de atención y alteración del lenguaje, no están bien definidos, aunque todos estos déficits son compatibles con la alteración de la función del hipocampo y de la corteza frontal⁽¹⁷⁻²⁰⁾.

En el SAOS es difícil diferenciar los efectos de dos de sus principales rasgos patológicos: la fragmentación del sueño y la hipoxemia intermitente. Podemos encontrar fragmentación del

sueño inducida por los despertares durante el sueño asociados a los esfuerzos respiratorios incluso en ausencia de hipoxemia y a la inversa, podemos hallar alteraciones en la saturación de oxígeno sin despertares asociados. La hipoxemia intermitente es un proceso complejo y el daño neuronal inducido por ella puede afectar a múltiples vías, como los canales iónicos, la liberación de glutamato o la disminución de apolipoproteína E. Trabajos recientes han demostrado que el SAOS puede promover respuestas inflamatorias sistémicas^(3,21). Estudios que han usado un modelo animal de roedores con SAOS, han identificado un factor común patogénico de hipoxia e hipercapnia intermitentes, así como los repetidos cambios de presión intratorácica y microdespertares.

El atribuir las alteraciones descritas solo a estos factores no explica toda la patología y se postulan otras etiologías. En un TRS, existe una conjunción de factores anatómicos, patrones de crecimiento, inflamación y reflejos neuromusculares:

Patrones anatómicos

Los niños con SAOS son más propensos a tener retrognatia mandibular, maxilar pequeño, mayor altura facial, protrusión reducida y reducción de arcos dentarios⁽²²⁻²³⁾. Marino y cols evaluaron las características cefalométricas y craneofaciales de niños en edad preescolar con SAOS, usando medidas derivadas de cefalometría e identificaron patrones esqueléticos de Clase II con mandíbula retrognática⁽²⁴⁾. En contraste, Arens⁽²⁵⁾ no identificó diferencias con respecto a estas, en comparación con controles. Así pues, parece existir una variación sustancial en las medidas maxilo-mandibulares junto con los patrones de crecimiento y solo sería un factor más de riesgo y no determinante⁽²⁵⁾.

Hipertrofia adenotonsilar

Esta ha sido considerada como un factor de riesgo importante para TRS y manejable desde punto de vista quirúrgico, pero no está siempre presente y no mejoran los trastornos cognitivos después de cirugía en todos los casos^(1,26-28). El porqué está presente en algunos pacientes sin antecedentes familiares y aumenta con el tiempo en algunos niños, tendría en los últimos años una explicación en factores ambientales; se han identificado que factores como exposición a cigarrillo y a virus podrían iniciar una cascada inflamatoria, con cambios en expresión de leucotrienos y en receptores de glucocorticoides⁽²¹⁾.

La apolipoproteína E (ApoE)

Es una lipoproteína sintetizada en cerebro e hígado, tiene un rol en depósito y transporte de colesterol celular. Ha sido estudiada en diversos trastornos de memoria, como en el Alzheimer, la expresión de algunos como E4, se asocia a niveles menores de ApoE facilitando que se formen placas e impidiendo regeneración neuronal⁽²⁹⁾. El mismo alelo se ha encontrado en TRS en adultos. Es este factor que podría estar vinculado a hacer a algunos más sensibles a la hipoxia. A este efecto, tanto los ratones nulos ApoE, como los ratones transgénicos que albergan el alelo ApoE-E4 demostraron aumentos marcados en la magnitud de los déficits cognitivos.

TNF – α

Es una citosina pro-inflamatoria vinculada a la regulación del sueño, es sintetizada y liberada al cerebro por neuronas y células gliales. Se conoce que aumenta en el sueño de ondas delta (SWS) y su inhibición reduce la cantidad de sueño espontáneo^(30,31). La privación de sueño aumenta su expresión. La concentración excesiva inhibe la potenciación a largo plazo en el hipocampo. Este hallazgo se identificó en adultos y recientemente en un meta-análisis se informó un polimorfismo en infantes, que podría mediar en los niños que presentan somnolencia diurna.

NADPH oxidasa

Es una enzima de importancia crítica. Su polimorfismo ha sido vinculado a hipertensión, accidente cerebrovascular y enfermedad cardíaca isquémica. Se ha implicado en la pérdida neuronal causada por la hipoxia intermitente en el sueño. Un estudio reciente en niños y SAOS reveló un polimorfismo.⁽³⁰⁻³²⁾

FABP (Fatty-acid binding protein)

Es una molécula que actúa como chaperona intracelular de lípidos y se ha asociado a riesgos de enfermedad metabólica. FABP4 se ha asociado a enfermedad metabólica en niños y ha mostrado elementos de respuesta a hipoxia, encontrándose un polimorfismo aumentado en niños con TRS.

Epigenética

Su rol ha sido estudiado, con ello se ha visto que algunos genes como FOXP3 tienen un papel en la regulación y expresión de linfocitos T. Se ha encontrado en este gen niveles significativamente más altos de metilación en niños con PCR (Proteína C reactiva) más alta, y en niños con SAOS se ha corroborado la hipótesis al encontrar menos linfocitos T reguladores. Esto además podría transmitirse.

Metabolitos neuronales

Se ha encontrado una disminución de N-acetil aspartato (NAA/colina) en el hipocampo y la corteza frontal derecha en niños con SAOS moderado y grave. Las alteraciones de NAA/colina no son necesariamente permanentes y se ha descrito remisión del cuadro^(30,31). Además se hipotetiza que existe una edad de máxima vulnerabilidad que puede llevar a un daño cerebral permanente.

Tomando en cuenta esta serie de explicaciones para las alteraciones neurocognitivas y conductuales en los niños con SAOS, se justifica su tratamiento precoz para evitar el desarrollo de estas complicaciones cognitivas y conductuales y su eventual irreversibilidad.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas son variadas y existen diferencias entre el SAOS en los niños y en los adultos. (Tabla 1)^(4,5)

Tabla 1. Diferencias clínicas entre niños y adultos con SAOS

	NIÑOS	ADULTOS
EDAD	Máxima incidencia entre 2-6 años	Máxima incidencia tercera edad
SEXO	Sin diferencia	Varón > Mujer
OBESIDAD	Minoría	Mayoría
HIPERTROFIA AMIGDALAS	Frecuente	Infrecuente
HIPERTROFIA DIURNA	Infrecuente	Frecuente
MICRODESPERTARES	Infrecuente	Frecuente
ACTITUD DIURNA	Hiperactividad Bajo rendimiento escolar	Somnolencia Déficit funciones superiores

La identificación precoz también depende de los métodos para estudiarla, como en los adultos los exploramos a través de cuestionarios, que no son los mismos para niños y no lo contestan ellos sino los cuidadores. Siempre la clínica es la más importante, pero evidentemente se optimiza con otro tipo de estudios.⁽⁵⁾

En los niños los síntomas cambian con la edad. El ronquido y los despertares nocturnos, pueden estar presentes a cualquier edad, luego la hiperactividad es un síntoma frecuentemente reportado. Con el paso del tiempo surgen mejores cuestionarios aplicables en niños más grandes, en los cuales se ha encontrado somnolencia hasta un 40-50%⁽²⁹⁾. El utilizar otros test objetivos como Test de latencias múltiple de sueño, el porcentaje de niños con SAOS que cumple criterios de excesiva somnolencia diurna oscila entre el 13-20%⁽³⁰⁾. También la somnolencia diurna se ha observado en niños obesos.⁽¹²⁾ Algunos instrumentos utilizados en diversas publicaciones para evaluación son:

Cuestionario de salud infantil (CHQ, siglas en inglés)

Una encuesta genérica de salud de calidad de vida; información sobre el estado de salud en lo físico, emocional y bienestar de los niños. Es un formulario corto de 28 ítems comúnmente usado que proporciona un perfil de salud de 14 escalas.

Apnea obstructiva del sueño-18 (OSA-18)

Es una encuesta validada de calidad de vida específica de una enfermedad completado por los padres. Comprende 18 ítems en cinco dominios de sueño, perturbación, sufrimiento físico, angustia emocional, problemas diurnos y las preocupaciones del cuidador.

Escala de clasificación de Conners

Es un instrumento de comportamiento que utiliza calificaciones de padres para evaluar la atención, concentración, hiperactividad y evaluar la conducta problemática en los niños.

Child Behavior Checklist (CBCL)

Instrumento de comportamiento validado para evaluar el comportamiento de un niño, a través del informe de los padres, en un ambiente clínico o de investigación.

El Sistema de Evaluación del Comportamiento para Niños (BASC)

Instrumento validado diseñado específicamente para cuantificar problemas de comportamiento en los niños, así como su capacidad de adaptación y habilidades.

Escala de Inteligencia (WPPSI)

Es uno de los principales instrumentos para evaluar la capacidad cognitiva de niños pequeños. Contiene 12 subpruebas, 6 en la escala de desempeño y 6 en la escala verbal.

Escalas Diferenciales de Habilidad (DAS)

El DAS es una prueba cognitiva desarrollada para evaluar la escala multidimensional de habilidades. Se obtiene una puntuación global de la capacidad cognitiva y el logro en puntuaciones. Proporciona información sobre habilidades numéricas básicas, ortografía, lectura y logro académico.

Evaluación de la memoria de la gama amplia y aprendizaje (WRAML).

WRAML es un instrumento diseñado para evaluar la memoria y el aprendizaje. Funciones a lo largo de los años escolares. Se utiliza para evaluar el aprendizaje y problemas relacionados con la escuela.

Evaluación Desarrollo Neuropsicológico (NEPSY)

Proporciona un enfoque flexible para evaluar la atención de funciones ejecutivas, lenguaje, procesamiento viso-espacial, funciones sensorio-motor y capacidades cognitivas adaptada a niños de 6 o más años.

Test Bender

Es un test Viso-motor gestáltico. Valora capacidades viso-constructivas y perceptivas gráficas.

Test de CAS (Cognitive Assessments System)

Es un cuestionario de autoevaluación que revela el grado de ansiedad. Puede llevarse a cabo desde 6 a 9 años.

DIFICULTADES PARA LA COMPRENSIÓN DE VARIABLES

Existen múltiples estudios con variables heterogéneas y resultados en diversas áreas^(2,33). Se ha reportado dificultades de muestreo en los estudios, con sesgos en la selección como el nivel socioeconómico, tamaño muestral, severidad del TRS. Son estudios retrospectivos, sin clara definición de grupos controles, la variabilidad de pruebas y lo subjetivas que pueden ser. Existe un estudio clásico en que se compara el mejor y peor cuartil en rendimiento académico escolar y los ronquidos, encontrando TRS en el cuartil de peor rendimiento escolar, siendo cuestionable si el TRS vino después del pobre rendimiento escolar⁽¹⁴⁾.

En el año 2002 la Academia Americana de Pediatría recomendó que los médicos determinen el riesgo de SAOS en todos los niños que roncan. Probablemente en los últimos años los TRS vayan aumentando y que con esto los médicos aprendan más de los trastornos asociados, con el fin de detectarlo de forma precoz y tratarlos.

Es también importante recordar que el déficit atencional puede ser un epifenómeno de un trastorno Respiratorio del sueño.

DISCUSIÓN

Cada vez hay más interés sobre el conocimiento de la asociación entre TRS y problemas conductuales, neurocognitivos y calidad de vida. Pero actualmente este saber está limitado por la dificultad de investigación, ya que existen estudios con test no comparables y algunos errores metodológicos. Un punto interesante es que la diferenciación entre ronquidos y SAOS sea realizada sólo sobre la base de la polisomnografía. Como consecuencia, los estudios que utilizan diferentes métodos para el diagnóstico de TRS pueden incluir variadas proporciones de niños con ronquido primario o SAOS. Otra dificultad es la medición del efecto de la adenoamigdalectomía sobre comportamiento, neurocognición y calidad de vida, siendo problemático ya que se basa en gran medida en la presentación de informes de cuidadores sobre sus hijos.

Es evidente que la relación entre TRS y problemas de comportamiento en los niños es complejo, sin embargo existe una clara asociación, a la cual debemos estar atentos de forma precoz.

CONCLUSIONES

Se mencionan diversas evidencias de alteraciones fisiopatológica y clínicas debida a TRS, que juegan un rol en la neurocognición en niños. Por ahora en los pacientes pediátricos con TRS están asociados problemas de comportamiento y cognición que incluyen hiperactividad, atención reducida, ansiedad, alteración del lenguaje, problemas de memoria, vigilancia e inteligencia. Existen diferentes test para evaluar el compromiso neurocognitivo y de conducta infantil.

Los procesos neurocognitivos en niños son edad dependiente afectando de forma diferente las distintas áreas, según la edad de presentación. Sin embargo existiría evidencia que en algunos niños, estos procesos pueden ser reversibles y que la neuroplasticidad y el diagnóstico precoz, podría ofrecernos un mejor pronóstico. Probablemente en el futuro cercano, seamos capaces de identificar mejor a grupos de riesgo.

Los autores declaran no presentar conflicto de interés

REFERENCIAS

1. Beebe DW, Ris MD, Kramer ME, Long E and 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.
2. Ebert CS, Drake AF. The Impact of Sleep-disordered Breathing on Cognition and Behavior in Children: A Review and Meta-synthesis of the Literature. *Otolaryngol- Head Neck Surg* 2004;131(6): 814-826.
3. Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Genotype-Phenotype Interactions In Pediatric Obstructive Sleep Apnea. *Respir Physiol Neurobiol*. 2013; 189(2):338-343.
4. Villa Asensi JR, Martínez Carrasco C, Pérez Pérez G, Cortell Aznar I, Gómez-Pastrana D, Álvarez Gil D, González Pérez-Yarza E. Guía de diagnóstico y tratamiento del síndrome de apneas-hipopneas del sueño en el niño. *An Pediatr* 2006;65(4):364-76.
5. Consenso Chileno sobre el Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño en Pediatría

- Chilean Consensus on Pediatric Obstructive Sleep Apnea Syndrome. Menéndez P, Mesa T., Hernández A, Rosso K, Solari F y cols. *Rev Chil Psiquiatr. Neurol Infanc Adolesc* 2013;24(3):210-238.
6. Carrol JL. Inability of clinical history to distinguish primary snoring from OSA in Children. *Chest* 1995;108:610-8
7. Goh DYT, Galster P., Marcus C.L. Sleep architecture and respiratory disturbances in children with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:682-6.
8. Carrol JL, Loughlin GM. Obstructive sleep apnea syndrome in infants and children: Clinical features and pathophysiology. In: Ferber R, Kryger MH, editors. *Principles and Practices of Sleep Medicine in the Child*. Philadelphia: WB Saunders Company; 1995
9. Gozal D. Objective sleepiness measures in pediatric obstructive sleep apnea. *Pediatr* 2001;108(3):693-7.
10. Ali NJ, Pitson D, Stradling JR. Snoring, sleep disturbance, and behavior in 4-5 year olds. *Arch Dis Child* 1993;68:360-6.
11. Brouillette R, Hanson D, David R, et al. A diagnostic approach to suspected obstructive sleep apnea in children. *J Pediatr* 1984; 105(1):10-4.
12. Ali, N.J. Snoring, sleep disturbance, and behaviour in 4-5 year olds, *Arch Dis Child* 1993;68: 360-366.
13. Guilleminault C. A review of 50 children with OSA. *Lung* 1981;159:275-87.
14. Gozal D. Sleep-disordered breathing and school performance in children. *Pediatr* 1998;102(3):616-20.
15. Esteller Moré, E, Barceló Mongil M, Segarra Isern, MF, Piñeiro Aguin Z, Pujol Olmo A, Matió Soler E, Ademà Alcover JM. Alteraciones neurocognitivas y conductuales en los trastornos respiratorios del sueño infantil. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2009;60(5):325-331.
16. Idiazábal-Alech MA, Fernández-Prats M. Trastornos respiratorios del sueño en la infancia: repercusiones neurocognitivas. *Rev Neurol* 2014; 58 (S1):S83-88.
17. Greenberg GD. Neuropsychological dysfunction in sleep apnea. *Sleep* 1987;10(3):254-62.
18. Cheshire K. Factors impairing daytime performance in patients with sleep apnea/hypoapnea syndrome. *Arch Intern Med* 1992;152:538-41.
19. Mitchell RB, Kelly J. Behavior, neurocognition and quality-of-life in children with sleep-disordered breathing. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 2006;70: 395-406
20. Gozal D. Snoring during early childhood and academic performance at ages thirteen to fourteen years. *Pediatr* 2001;107(6):1394-9.
21. Sans-Capdevila O. Consecuencias neurobiológicas del síndrome de apnea del sueño infantil. *Rev Neurol* 2008; 47 (12): 659-664.
22. Shintani T, Asakura K, Kataura A. Evaluation of the role of adenotonsillar hypertrophy and facial morphology in children with obstructive sleep apnea. *Journal for Oto-Rhino-Laryngology and its Related Specialties* 1997;59:286-291.
23. Kawashima S, Peltomäki T, Sakata H, Mori K, Happonen RP, Rönning O. Craniofacial morphology in preschool children with sleep-related breathing disorder and hypertrophy of tonsils. *Acta Paediatr* 2002;91:71-77
24. Marino A, Malagnino I, Ranieri R, Villa MP, Malagola C. Craniofacial morphology in preschool children with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur J Paediatr Dent* 2009;10(4):181-4.
25. Arens R, McDonough JM, Corbin AM, Hernandez ME, Maislin G, Schwab RJ, Pack AI. Linear dimensions of the upper airway structure during development: assessment by magnetic resonance imaging. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:117-122.
26. Ali, N.J. Sleep disordered breathing: effects of adenotonsillectomy on behaviour and psychological functioning, *Eur J Pediatr* 1996; 155:56-62.
27. Goldstein, N.A. Child behavior and quality of life before and after tonsillectomy and adenoidectomy. *Arch Otolaryngol. Head Neck Surg* 2002; 128: 770-775.
28. Suratt PM, Peruggia M, D'Andrea L, Diamond R, Barth JT, Nikova M, Perriello VA Jr, Johnson ML. Cognitive function and behavior of children with adenotonsillar hypertrophy suspected of having obstructive sleep disordered breathing. *Pediatr* 2006;118:771-81
29. Baum L, Chen L, Ng HK, Pang CP. Apolipoprotein E isoforms in Alzheimer's disease pathology and etiology. *Microsc Res Tech* 2000;50(4):278-81.
30. Gozal D. Cognitive function in prepubertal children with obstructive sleep apnea: a modifying role for NADPH oxidase p22 subunit gene polymorphisms?. *Antioxid Redox Signal*. 2012 ;16(2):171-7.
31. Bhushan B Fatty-acid binding protein 4 gene polymorphisms and plasma levels in children with obstructive sleep apnea. *Sleep Med*. 2011;(7):666-71
32. Krueger JM. The role of cytokines in sleep regulation. *Curr Pharm Des* 2008; 14(32):3408-16.
33. Brockmann P, Bertrand P, Pardo T., Cerda J., Reyes B., Holmgren N. Prevalence of habitual snoring and associated neurocognitive consequences among Chilean school aged children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2012;76(9):1327-31