TRASTORNOS RESPIRATORIOS DEL SUEÑO EN NIÑOS CON SÍNDROME DE DOWN

SLEEP DISORDER BREATHING IN CHILDREN WITH DOWN SYNDROME

Dr Ricardo Madrid H¹, Dra Yanina A Jaramillo M²

1. Pediatra Especialista en Enfermedades Respiratorias. Unidad de Broncopulmonar Infantil. Complejo Asistencial Dr. Sótero del Río

2. Pediatra. Unidad de Emergencia Infantil. Hospital Roberto del Río

ABSTRACT

Respiratory sleep disorders in children with Down syndrome (DS) have a high prevalence and are related to anatomical and functional characteristics of this syndrome. In this children we should have a high index of suspicion of sleep breathing disorders, diagnose and treat them in order to achieve their full potential in terms of physical and cognitive health.

Key words: sleep-disordered breathing, obstructive sleep apnea, Down syndrome

RESUMEN

Los trastornos respiratorios del sueño (TRS) en niños con síndrome de Down (SD) tienen una alta prevalencia y están relacionados con características estructurales y funcionales propias de la enfermedad. En el SD se debe mantener un alto índice de sospecha de los TRS, diagnosticarlos y tratarlos con el fin que los pacientes puedan alcanzar su pleno potencial en términos de salud física y cognitiva.

Palabras clave: trastornos respiratorios del sueño, síndrome de apnea obstructiva, síndrome de Down

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades respiratorias son una causa común de morbilidad y mortalidad en los niños con SD⁽¹⁾. Incluyen problemas relacionados con anomalías estructurales de la vía aérea y pulmones, infecciones recurrentes del tracto respiratorio inferior debido a diversas etiologías y síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS).⁽²⁾

TRASTORNOS RESPIRATORIOS DEL SUEÑO

Los trastornos respiratorios del sueño (TRS) son un grupo de trastornos caracterizados por alteraciones en la respiración y/o ventilación durante el sueño.⁽³⁾

El espectro de la enfermedad varía desde manifestaciones leves como el ronquido primario, luego el síndrome de resistencia aumentada de las vías aéreas superiores, hasta manifestaciones más graves como SAOS^(4,5). El SAOS se caracterizan por una obstrucción significativa de la vía aérea superior durante el sueño, lo que resulta en apnea (cese completo del flujo de aire), hipopnea (una reducción significativa del flujo de aire), hipoventilación, hipercapnia, hipoxemia⁽⁶⁾. Los TRS no tratados pueden ser graves, conduciendo a complicaciones en los sistemas cardiovascular, metabólico y sistema nervioso central⁽⁶⁾. La primera línea de tratamiento definitivo en los niños implica la amigdalectomía y la adenoidectomía, tratamiento ortodóncico, tratamiento de la alergia y presión positiva

Correspondencia:

Dr Ricardo Madrid H

Unidad de Broncopulmonar Infantil

Complejo Asistencial Dr. Sótero del Río

Av. Concha y Toro 3459, Puente Alto - Santiago, Chile

Correo electrónico: ricardomadridh@gmail.com

continúa en la vía aérea son otras opciones⁽⁵⁾. El desarrollo cognitivo, el comportamiento y la calidad de vida también se ven afectados negativamente por los TRS⁽⁶⁾. Los TRS también se han relacionado con la privación del sueño en los padres de niños con SD lo que resulta en la reducción de la capacidad de cuidar y mantener sentimientos positivos hacia los niños, observando niveles más altos de estrés materno⁽⁶⁾.

SÍNDROME DE DOWN

El SD es la anomalía cromosómica, más frecuente en recién nacidos y ocurre por la presencia de material genético adicional del cromosoma 21⁽⁷⁾. Se han descrito tres tipos de alteraciones en el cromosoma 21 ocurridas durante la división celular resultando en SD con efecto similares, la forma más común es la trisomía (94%), es decir un cromosoma extra. Un 4% presenta translocación de un segmento del cromosoma y sólo un 2% presenta mosaico, en donde solo algunas células presentan trisomía del cromosoma 21⁽⁸⁾. Se presenta en 1 de cada 600 a 700 nacimientos⁽⁷⁾. De acuerdo con el estudio colaborativo latinoamericano de malformaciones congénitas en Latinoamérica, entre 1982 y el 2001 se registró en un promedio nacional en Chile de 1 × 500 nacido vivo en Chile, con una tasa para Santiago de 2.5 × 1000 nacidos vivos, una incidencia en ascenso en las dos últimas décadas⁽⁹⁻¹¹⁾. El aumento en la incidencia podría estar dado por la postergación de la maternidad y ausencia de práctica del aborto eugenésico⁽¹¹⁾. Los niños con SD tienen una mayor incidencia de problemas de salud como cardiopatías congénitas, trastornos endocrinológicos, hematológicos y respiratorios, problemas otorrinolaringológicos, además mayor susceptibilidad a enfermedades infecciosas especialmente respiratorias^(7,9). La mortalidad en niños con SD ha disminuido drásticamente las últimas décadas principalmente por las cirugías cardíacas y la protocolización en los cuidados de salud con una expectativa de vida que alcanza cerca a los 60 años.⁽⁹⁾

INCIDENCIA DE SAOS EN SÍNDROME DE DOWN

Los TRS tienen una alta prevalencia en los niños con SD. El espectro de los TRS que afecta a este grupo de niños oscila entre ronquido primario y el SAOS, esta última con una prevalencia que oscila del 31% al 90%, lo que representa una prevalencia de 3 a 20 veces más alta que la observada en niños sin SD^(3,12). En Adultos con SD la prevalencia es hasta un 90% en comparación con la población general en la cual es del 2 al 4%^(3,13). El SAOS en individuos con SD generalmente es más severo, con hipoxemia significativa en comparación con las personas sin SD⁽³⁾. A mayor edad hay mayor frecuencia de roncopatía, SAOS e hipertrofia adenoamigdalina.⁽⁷⁾

CARACTERÍSTICAS ESTRUCTURALES Y DINÁMICAS QUE FAVORECEN SAOS

Las características anatómicas y funcionales que contribuyen al desarrollo de SAOS se enumeran en la Tabla 1^(3,14,15). También hay que tener en cuenta anomalías del sistema nervioso central que provocarían un peor control central de la

respiración durante el sueño. Además se han descrito apneas centrales secundarias a comprensión medular por subluxación atlantoaxoidea⁽¹⁶⁾. La rinosinusitis crónica es una patología común en los niños con SD la cual está determinada por una hiperplasia adenoidea, alergia e infección sinusal.⁽¹⁴⁾

Tabla 1. Características estructurales y funcionales que predisponen al niño con Síndrome de Down a desarrollar SAOS

Hipoplasia medio facial y mandibular
Vía nasal estrecha, dorso nasal aplanado
Micrognatia
Paladar estrecho, faringe estrecha
Macroglosia relativa y glosoptosis
Hipotonía faríngea
Longitud ateposterior de la nasofaringe y orofaringe disminuidas
Hipertrofia adeno-amígdalas y amígdala lingual
Estenosis traqueal y subglótica
Faringomalacia y malacia de la vía aérea central
Reflujo faringolaringeo
Hipotonía generalizada
Obesidad

OBESIDAD Y SAOS

La malnutrición por exceso (sobrepeso y obesidad) es un fenómeno creciente a nivel mundial⁽¹⁷⁾. La malnutrición por exceso en niños y jóvenes con SD se estima entre 32% y 50% según distintas series y en Chile es del 43% al 65.7% independiente del instrumento de evaluación utilizado, existiendo una tendencia a aumentar su frecuencia en la medida que aumenta la edad⁽¹⁷⁾. La causa de la malnutrición por exceso en niños con SD incluye factores genéticos y ambientales. Dentro de los factores genéticos se describe un menor índice metabólico y niveles elevados de leptina. Los factores ambientales son: malos hábitos alimentarios, pobre masticación, sedentarismo y una mal entendida sobre protección⁽¹⁷⁾. La asociación entre obesidad y SAOS en individuos con SD se ha demostrado en varios estudios⁽³⁾. El índice de masa corporal tiene una asociación con SAOS en pacientes con SD⁽³⁾. Se postula que los depósitos de grasa en la pared lateral de la faringe reducen el calibre de la vía aérea superior y produce aumento de la colapsabilidad de las vías respiratorias⁽³⁾. El índice de apneas-hipopneas está altamente correlacionado con el grado de obesidad en adultos

con SD. Se ha sugerido que la severidad del SAOS en aquellos con SD se puede correlacionar con la obesidad⁽³⁾ pero tener un índice de masa corporal normal no descarta tener SAOS.

REFLUJO GASTROESOFÁGICO Y SAOS

El reflujo gastroesofágico es la condición que se produce al refluir contenido del estómago, pudiendo causar síntomas o complicaciones respiratorias⁽¹⁵⁾. En aquellos niños en los que se reportó comorbilidad asociada a reflujo gastroesofágico como es la enfermedad respiratoria crónica o recurrente, presentan mayor probabilidad de tener otitis media con efusión, hipertrofia adenoamigdalina, laringomalacia, hipoacusia de conducción y SAOS⁽⁷⁾. El reflujo puede producir inflamación y obstrucción de la vía aérea superior aumentando así el riesgo de desarrollar SAOS⁽³⁾. Los niños con SAOS pueden precipitar o empeorar en el reflujo debido al aumento de la presión intratorácica negativa⁽⁵⁾. En los pacientes con reflujo y SAOS el tratamiento con presión continua en la vía aérea puede reducir el reflujo nocturno y el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones puede reducir el SAOS⁽⁶⁾.

TIROIDES Y SAOS

La enfermedad tiroidea ocurre entre un 28 y 40% de los pacientes con SD y si no es tratada se relaciona con aumento de peso y obesidad a mediano y largo plazo^(10,17). El hipotiroidismo congénito es 28 veces más frecuente que en la población general⁽¹⁰⁾. Un incremento en la prevalencia de SAOS de un 25 a 35% se informó en población general con hipotiroidismo, se ha postulado un estrechamiento de la faringe debido a infiltración de los tejidos blandos por mucopolisacáridos y proteínas, también se postula una regulación alterada de los músculos dilatadores de la faringe por una neuropatía asociada^(2,3). Se recomienda realizar pruebas tiroideas a todos los pacientes con SD al nacer, a los 6 meses y 12 meses, luego anualmente para toda la vida o en caso de síntomas hipotiroidismo⁽¹⁰⁾.

HIPERTENSIÓN PULMONAR Y SINDROME DE DOWN

Los niños con SD pueden presentar hipertensión pulmonar al cursar con enfermedad hipoxémica crónica como es el caso del SAOS, también presentan cor pulmonar asociado SAOS^(6,15). Se ha demostrado que el alivio de la obstrucción de la vía aérea superior podría revertir la hipertensión pulmonar en los niños SD⁽³⁾. Las consecuencias cardiovasculares del SAOS es probable que sean más peligrosas en pacientes con SD en comparación a pacientes sin SD⁽³⁾.

DETERIORO COGNITIVO, SINDROME DE DOWN Y SAOS

El retraso en la adquisición de hitos del desarrollo y la discapacidad intelectual en la mayoría de los casos de SD es leve a moderada, aunque varía en el tiempo según factores ambientales y de salud⁽¹⁰⁾. Las consecuencias del SAOS no tratado puede dar lugar a graves problemas, incluyendo un bajo rendimiento académico, problemas de comportamiento, hiperactividad, dificultades de atención y empeoramiento de

la función cognitiva⁽¹³⁾. Se postula que la hipoxia intermitente, la fragmentación e interrupción del sueño relacionada con los TRS afectarían la corteza prefrontal, ocasionando el deterioro cognitivo, también se ha relacionado con disfunción endotelial^(3,6,13). Teniendo en cuenta la creciente evidencia que vincula el SAOS con problemas neurocognitivos en niños, su impacto al no tratarlo en la condición cognitiva en los niños con SD es extremadamente preocupante⁽¹³⁾.

SINDROME DE DOWN Y ALZHEIMER

La asociación Alzheimer y SD es del 15 al 20%, la sospecha requiere la búsqueda del descenso cognitivo propio de esta condición⁽¹¹⁾. Los pacientes con SD están particularmente predispuestos a desarrollar enfermedad de Alzheimer de inicio temprano después de la edad de 35 años. La prevalencia de enfermedad de Alzheimer en SD aumenta al 75% a la edad de 65 años⁽³⁾. El estrés oxidativo ha sido implicado en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer en pacientes con SD⁽³⁾. El insulto añadido del SAOS en población vulnerable como los pacientes de SD pueden exacerbar las dificultades cognitivas y dar lugar a una mayor predisposición a las neurodegeneración⁽³⁾.

DIAGNÓSTICO DE SAOS EN SINDROME DE DOWN

Se debe mantener un alto índice de sospecha de SAOS aunque no existan síntomas clásicos⁽⁷⁾. Los niños portadores de patología gastrointestinal, disfagia y cardiopatía congénita están en mayor riesgo de presentar SAOS⁽⁶⁾.

El reconocimiento precoz y el tratamiento agresivo del SAOS en pacientes con SD pueden ayudar a fomentar una mejor calidad de vida⁽³⁾. Los padres refieren en un 47% roncopatía en sus hijos con SD⁽⁷⁾. Existe escasa correlación entre la sintomatología clásica referido por los padres y la obtenida por el polisomnograma (PSG) donde se observa ausencia o mínimas manifestaciones clínicas y PSG con SAOS⁽⁷⁾. No todos los pacientes con síndrome y SAOS roncan ni tienen apneas evidentes o reconocibles por los padres⁽⁷⁾. SAOS es frecuentemente subestimado por el personal de salud debido a la ausencia de ronquido y lo inespecífico de las manifestaciones clínicas⁽¹⁰⁾. En un estudio en el cual la prevalencia de SAOS fue de un 63%, un 57% de los niños no tenían antecedentes que sugiriera SAOS⁽¹³⁾. Algunas manifestaciones clínicas son: mal dormir, sudoración nocturna, ronquido, posiciones inhabituales durante el sueño, respiración ruidosa, enuresis, hiperactividad diurna, inatención, pausas nocturnas y la aparición de cianosis, trastorno del aprendizaje exacerbado, somnolencia durante el día^(7,10,14). La presencia de ronquido, trastornos del sueño, despertares y síntomas diurnos, como somnolencia e hiperactividad dar lugar a adelantar la consulta y el tratamiento⁽¹³⁾. Las guías internacionales para la detección de SAOS en niños con SD recomiendan estudio con PSG entre los 4-5 años en forma rutinaria^(7,10) (Tabla 2). Algunos autores sugieren repetir la PSG a los 13 años de edad en niños con SD, dado el alto riesgo, la falta de correlación de los síntomas, y el potencial de secuelas a largo plazo del SAOS no tratado⁽³⁾. Las guías de cuidado de salud en personas con SD recomiendan estudiar y derivar a aquellos pacientes con roncopatía y en aquellos pacientes sin

ronquido pero con síntomas inespecíficos asociados al SAOS⁽¹⁰⁾. Actualmente el estándar de oro recomendado para el diagnóstico de SAOS es la PSG. Esta es una prueba especialmente difícil de realizar en niños con SD, es de alto precio, consume tiempo y no siempre está disponible en el entorno clínico, por lo tanto un estudio no invasivo como la poligrafía realizada en domicilio es una alternativa muy útil^(4,3). La poligrafía en domicilio puede ser útil en el diagnóstico SAOS en los niños con SD, siendo fácil de realizar, fácil de interpretar, evita la hospitalización, incluso pueden mejorar la calidad del sueño de los niños sometidos a la evaluación, es posible y técnicamente factible en los niños independiente de su edad o sexo^(4,13). Si se compara la PSG y la poligrafía existe una excelente correlación entre los índices obtenidos con ambas pruebas.⁽⁴⁾

Se han utilizado alternativas con eficacia limitada tales como los cuestionarios a los padres, audio y grabación en vídeo, oximetría de pulso⁽⁶⁾. Los cuestionarios no se pueden utilizar como el único enfoque diagnóstico de SAOS⁽⁴⁾, la oximetría de pulso tiene baja sensibilidad para SAOS en los niños con SD, no debe ser utilizada como una prueba independiente para este diagnóstico⁽³⁾.

Tabla 2. Recomendaciones para evaluar SAOS con Polisomnograma o Poligrafía

Roncopatía
Ausencia de roncopatía pero con síntomas sugerentes de SAOS
Edad 4 años
3 meses post adenotonsilectomía

TRATAMIENTO NO QUIRÚRGICO DEL SAOS

Existe una falta de formación en los profesionales de la salud para tratar el SAOS⁽⁵⁾. Es importante diagnosticar y tratar a los pacientes de manera adecuada para que los individuos puedan alcanzar su pleno potencial en términos de salud física y cognitiva⁽¹⁸⁾. El tratamiento debe incluir a todos los posibles factores que contribuyen: bajar de peso en pacientes obesos, tratar la rinitis alérgica, evitar el tabaquismo⁽¹⁵⁾. Los antihistamínicos, los corticoides intranasales pueden disminuir la gravedad de los ronquidos⁽³⁾. Los modificadores de los leucotrienos orales como el montelukast pueden mejorar las formas más leves⁽³⁾. El hipotiroidismo debe ser tratado⁽³⁾.

VENTILACIÓN MECÁNICA NO INVASIVA

La presión positiva continua sigue siendo la piedra angular del tratamiento del SAOS en adultos con SD, aunque la adherencia a la presión positiva sigue siendo un problema⁽³⁾.

DISPOSITIVOS DENTALES Y SAOS

Los dispositivos dentales son útiles en el tratamiento del SAOS leve y moderado en la población general. Los aparatos dentales puede ser dispositivo de retención que conserven la lengua en una posición hacia adelante o aparatos de avance mandibular. Los dispositivos de retención pueden ser difíciles de tolerar por los pacientes con SD en cambio los dispositivos de avance mandibular puede ser una opción de tratamiento para el SAOS leve a moderado, pero pueden ser menos eficaces que en la población general.⁽³⁾

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

El tratamiento de primera línea en los niños son la amigdalectomía y la adenoidectomía⁽⁶⁾. La cirugía de amígdalas y adenoides en niños con SD mejora algunos parámetros del SAOS sin embargo no tan marcadamente como en los niños sin SD⁽³⁾. La cirugía no siempre es el tratamiento definitivo para los casos en que la hipertrofia de adenoides y amígdalas se asocia con SAOS, hay un beneficio significativo pero las apneas nocturnas pueden persistir o recurrir^(7,14). Después del tratamiento quirúrgico hasta 2/3 de los niños con SD pueden todavía sufrir de SAOS y tener patrones de sueño anormales⁽¹³⁾. En ocasiones la hiperplasia de la amígdala lingual puede ocasionar que las apneas persistan o recurran⁽¹⁴⁾. Los niños con SD tienen un mayor riesgo de complicaciones anestésicas y postoperatorio prolongado, se ha observado una tasa de complicaciones 14 veces mayor^(2,3). El postoperatorio de cirugía de amígdalas y adenoides en niños con SD y SAOS moderado a severo debe ser observado intrahospitalariamente⁽³⁾, ya que se ha reportado edema pulmonar intra y postoperatorio en relación a la rápida desaparición de la obstrucción de la vía aérea superior principalmente posterior a amigdalectomía⁽¹⁵⁾.

Al preguntar por la impresión subjetiva del cuidador respecto a mejoría sintomática tras la cirugía de adenoides y amígdalas, un 80% de los padres consideraron que sus hijos tuvieron algún grado de mejoría total o parcial de los síntomas desencadenados por la hipertrofia de adenoides y amígdalas⁽⁷⁾. Un 47% de los padres reportan apneas luego de la cirugía⁽⁶⁾. Debido a la alta tasa de SAOS residual en niños con SD luego del tratamiento quirúrgico, se recomienda un estudio del sueño 2 a 3 meses luego de la cirugía, para permitir resolución del edema^(3,5).

SÍNDROME DE HIPOVENTILACIÓN CENTRAL CONGÉNITO Y APNEAS CENTRALES

El síndrome de hipoventilación central caracterizado por la presencia del gen PHOX2B se ha asociado con SD y enfermedades de Hirschsprung⁽¹⁹⁾. Los pacientes con SD también pueden presentar apneas centrales y anomalías en el tronco cerebral, los cuales llevan a inestabilidad respiratoria y a la aparición de apneas centrales⁽²⁰⁾.

CONCLUSIÓN

Los niños con Síndrome de Down tienen una mayor probabilidad de presentar apneas obstructivas durante el sueño que niños que no lo padecen, ya que presentan varias condiciones asociadas predisponentes. Debe buscarse precozmente, siguiendo las guías existentes al respecto, con el fin de hacer un adecuado diagnóstico, tratamiento y prevenir complicaciones.

Los autores declaran no presentar conflictos de interés.

REFERENCIAS

1. Watts R, Vyas H. An overview of respiratory problems in children with Down's syndrome. Arch Dis Child 2013;98:812-817.
2. Pandit C, Fitzgerald DA. Respiratory problems in children with Down syndrome. J Paediatr Child Health 2012;48:E147-E152.
3. Lal C, White DR, Joseph JE, van Bakergem K, LaRosa A. Sleep-Disordered Breathing in Down Syndrome. Chest 2015; 147: 570 - 579.
4. Brockmann P, Perez JL, Moya A. Feasibility of unattended home polysomnography in children with sleep-disordered breathing. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2013;77:1960-4
5. Sinha D, Guillemainault C. Sleep disordered breathing in children, Indian J Med Res 2010;131:311-320.
6. Goffinski A, Stanley MA, Shepherd N, Duvall N, Jenkinson SB, Davis C et al. Obstructive sleep apnea in young infants with Down syndrome Evaluated in a Down syndrome specialty clinic. Am J Med Genet A. 2015; 167(2): 324-330.
7. Paul MA, Bravo A, Beltrán C, Cerda J, Angulo D, Lizama M. Perfil de morbilidad otorrinolaringológica en niños con síndrome de Down. Rev Chil Pediatr 2015;86(5):318-324.
8. Véliz S, Rotman M, Vergara D, Sciaraffia P, Salas M, Leiva N. Ortodoncia en el paciente con Síndrome de Down. Rev Dental de Chile 2015; 106 (3) 4-7.
9. Lizama M, Cerda J, Monge M, Carrillo I, Clavería C, Castillo A. Morbimortalidad hospitalaria en niños con síndrome de Down. Rev Chil Pediatr 2016;87(2):102-109.
10. Lizama M, Retamales N, Mellado C. Recomendaciones de cuidados en salud de personas con síndrome de Down: 0 a 18 años. Rev Med Chile 2013; 141: 80-89.
11. Gaete B, Mellado C, Hernandez M. Trastornos neurológicos en niños con síndrome de Down. Rev Med Chile 2012; 140: 214-218.
12. Brockmann P, Damiani F, Nuñez F, Moya A, Pincheira E. Sleep-disordered breathing in children with Down syndrome: Usefulness of home polysomnography, International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology 2016;83:47-50.
13. Churchill SS, Kieckhefer GM, Landis CA, Ward TM. Sleep measurement and monitoring in children with Down syndrome: A review of the literature, 1960-2010. Sleep Med Rev 2012;16(5): 477-488.
14. Zúñiga J, Raggio M. Síndrome de Down en otorrinolaringología. Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello 2015; 75: 49-54.
15. Campos C. Trastornos respiratorios en niños con síndrome de Down. Neumol Pediatr 2015; 10 (3): 101 - 105
16. de la Calzada MD, Turbau J, Giménez S, Corretger M2 Moya JM, Queralto A. Encuesta sobre trastornos del sueño en niños y adolescentes con síndrome de Down. Rev Med Int síndrome de Down 2005; 9:7-11
17. Jiménez L, Cerda J, Alberti G, Lizama M. Malnutrición por exceso: alta frecuencia de sobrepeso y obesidad en escolares chilenos con síndrome de Down. Rev Med Chile 2015; 143: 451-458.
18. Trois MS, Capone GT, Lutz JA, Melendres MC, Schwartz AR, Collop NA, Marcus CL. Obstructive Sleep Apnea in Adults with Down Syndrome. J Clin Sleep Med 2009;15;5(4):317-23.
19. Jones KL, Pivnick EK, Hines-Dowell S, Weese-Mayer DE, Berry-Kravis EM, Santiago T, Nnorom C, Pourcyrous M. A Triple Threat: Down Syndrome, Congenital Central Hypoventilation Syndrome, and Hirschsprung Disease, Pediatr 2012;130(5):e1382-4.
20. Ferri R, Curzi-Dascalova L, del Gracco S, Elia M, Musumeci SA, Stefanini MC. Respiratory patterns during sleep in Down's syndrome: importance of central apnoeas. J Sleep Res 1997:134-141.