

# ALTERACIONES RESPIRATORIAS DURANTE EL SUEÑO EN NIÑOS CON SINDROME DOWN A LA ALTURA DE BOGOTÁ (2640m)

Ginna Pinzón Gómez <sup>(1)</sup> Elida Dueñas <sup>(2)</sup> Lina S. Morón-Duarte <sup>(3)</sup> José Rafael Tovar <sup>(3)</sup> María del Socorro Medina <sup>(2)</sup> Alberto García <sup>(4)</sup>

1. Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud. Residente de Pediatría Universidad del Rosario. Bogotá, Colombia.
2. Fundación Neumológica Colombiana (FNC). Bogotá, Colombia.
3. Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud. Centro de Investigaciones Ciencias de la Salud (CICS). Universidad del Rosario. Bogotá, Colombia
4. Fundación Cardio Infantil. Bogotá, Colombia.

**Objetivo:** Determinar la frecuencia de las diferentes alteraciones respiratorias durante el sueño (ARS) e hipertensión pulmonar (HTP) y establecer la saturación de oxígeno (SpO<sub>2</sub>) en vigilia, sueño y durante los eventos en niños con Síndrome Down (SD) a la altura de Bogotá (2640m) de acuerdo a grupos de edad e IMC.

**Métodos:** Estudio descriptivo de corte transversal, se incluyeron todos los niños con SD con sospecha de ARS remitidos a polisónograma (PSG) de octubre de 2011 a enero de 2013 a la Fundación Neumológica Colombiana (FNC). Se dividieron en 3 grupos: apnea obstructiva, apnea obstructiva y central, sin apneas.

**Resultados:** 74 niños, el 36,5% mujeres, edad media 4 años. 47,3% presento apnea obstructiva, más frecuente en >2 años, 35,1% apnea obstructiva y central, más frecuente en < 2 años y 17,6 % sin apnea. SpO<sub>2</sub> promedio en apnea obstructiva 84,63%, apnea obstructiva y central: 81,8% y sin apnea: 86,85% (p 0,058). 23% presento obesidad, 16% con apnea obstructiva. 53 pacientes tenían ecocardiograma: 28% HTP, 53,3% tuvo apnea obstructiva y 26,7 apnea obstructiva y central, no diferencias significativas. SpO<sub>2</sub> promedio en HTP 88,3% vigilia, 86,2% sueño REM, 85,7 % sueño no REM, no diferencia significativa comparada con pacientes sin HTP.

**Conclusiones:** Las ARS son frecuentes en los niños con SD, La desaturación está presente en los niños con SD independiente del tipo de apnea. A todos los niños SD se les debe practicar un PSG en el primer año de vida.

**Palabras Claves:** (fuente: DeCS, BIREME).

Síndromes de la Apnea del Sueño, Síndrome de Down, Hipertensión Pulmonar

## SLEEP APNEA SYNDROMES IN CHILDREN WITH DOWN SYNDROME AT BOGOTA'S ALTITUDE (2640 m)

**Ginna Pinzón Gómez** <sup>(1)</sup> **Elida Dueñas** <sup>(2)</sup> **Lina S. Morón-Duarte** <sup>(3)</sup> **José Rafael Tovar** <sup>(3)</sup> **María del Socorro Medina** <sup>(2)</sup> **Alberto García** <sup>(4)</sup>

1. School of Medicine and Health Sciences. Resident of Pediatrics, Rosario University. Bogota, Colombia.
2. Fundación Neumológica Colombiana. Bogotá, Colombia.
3. School of Medicine and Health Sciences. Research Center for Health Science. Rosario University. Bogotá, Colombia
4. Fundación Cardio Infantil. Bogotá, Colombia.

**Objective:** To determine the frequency of sleep apnea syndromes (SAS) and pulmonary hypertension (PHT) and set the oxygen saturation (SpO<sub>2</sub>) during wakefulness, sleep and events in children with Down syndrome (DS) living in Bogota (2640m) according to age groups and BMI.

**Methods:** Descriptive cross sectional study, we included all children with DS referred to Fundación Neumológica Colombiana to make a polysomnogram (PSG) between October 2011 and January 2013. They were divided into 3 groups: obstructive sleep apnea, central and obstructive apnea, without apnea.

**Results:** 74 children, 36.5% women, mean age 4 years. 47.3% showed obstructive apnea, more common in > 2 years, 35.1% central and obstructive apnea more common in <2 years, and 17.6% without apnea. Average SpO<sub>2</sub> in obstructive apnea 84.63%, central and obstructive apnea: 81.8% without apnea: 86.85% (p 0.058). 23% showed obesity, 16% with obstructive apnea. 53 patients had echocardiography: PHT 28%, 53.3% obstructive apnea and 26.7% central and obstructive apnea, no significant differences. Average SpO<sub>2</sub> in PHT 88.3% wake, 86.2% REM sleep, 85.7% non-REM sleep, no significant difference compared with patients without PHT.

**Conclusions:** SAS are common in children with DS; desaturation is present in children with DS independent of the kind of sleep apnea. All DS children should have a PSG in the first year of life.

**Key Words:** (source: MeSH).

Sleep Apnea Syndromes, Down Syndrome, Pulmonary Hypertension

Nota de Salvedad de Responsabilidad Institucional:

La Universidad del Rosario no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia.

## AUTORES

GINNA PINZÓN GÓMEZ. Residente de pediatría. Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud. Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia

E-mail: ginnapinzon@gmail.com

ELIDA DUEÑAS. Neumóloga Pediatra, Fundación Neumológica Colombiana. E-mail: eduenas@neumologica.org

MARÍA DEL SOCORRO MEDINA. Neumóloga pediatra, Fundación Neumológica Colombiana. E-mail: mmedina@neumologica.org

ALBERTO GARCÍA. Cardiólogo pediatra, Fundación Cardio Infantil. Bogotá, Colombia.

JOSÉ RAFAEL TOVAR. Estadístico, MSc, PhD. Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Centro de Investigaciones Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario. Bogotá, Colombia. E-mail: rtovar34@hotmail.com

LINA SOFÍA MORÓN-DUARTE. Epidemióloga. MSc, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Centro de Investigaciones Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia. E-mail: sofismodu@yahoo.com

## TABLA DE CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN .....	6
2. PROBLEMA DE ESTUDIO.....	7
3. JUSTIFICACIÓN .....	8
4. MARCO TEÓRICO.....	9
5. OBJETIVO .....	14
6. METODOLOGÍA .....	14
TIPO Y DISEÑO GENERAL DEL ESTUDIO .....	14
TAMAÑO DE MUESTRA.....	14
CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN .....	14
CAPTACIÓN DE PACIENTES .....	14
VARIABLES .....	18
TÉCNICA DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN .....	20
PLAN DE ANÁLISIS.....	20
CONTROL DE SESGOS .....	21
7. ASPECTOS ÉTICOS .....	22
8. ORGANIGRAMA .....	23
9. CRONOGRAMA.....	23
10. PRESUPUESTO .....	24
11. RESULTADOS.....	25
12. DISCUSIÓN .....	29
13. CONCLUSIONES .....	32
14. REFERENCIAS .....	33

## **Introducción**

Las alteraciones respiratorias durante el sueño, se encuentran con mayor proporción en los niños con Síndrome Down, comparado con la población pediátrica general, sin embargo los diferentes estudios no utilizan para su interpretación los mismos parámetros polisomnográficos, arrojando diferentes estadísticas en cuanto a su incidencia<sup>1, 2</sup>, igualmente no hay estudios en las alturas acerca del patrón respiratorio y su repercusión en niños con S de Down. Es por esto que consideramos importante determinar el comportamiento del patrón respiratorio en este tipo de niños a la altura de Bogotá, tomando como población los niños que consultaron a la Fundación Neumológica Colombiana, con sospecha de alteraciones respiratorias durante el sueño y determinar la presencia de comorbilidad relacionada con este tipo de patología.

## **Problema de estudio**

La tasa de prevalencia de SD en Colombia de 1998 a 2005 fue de 1.72 por mil nacidos vivos<sup>3</sup>. El síndrome de apnea-hipopnea obstructiva de sueño (SAHOS) está presente en el 2-3% de la población pediátrica general<sup>1</sup>, con una frecuencia más alta en niños con problemas genéticos. La prevalencia de SAHOS en niños con SD está en un rango entre 31% y 100%. Esta variación tan amplia se debe a diferencias entre los estudios en la definición del SAHOS, así como en el rango de edad en que fueron realizados<sup>2</sup>. Hay pocos datos acerca del patrón de sueño en SD.

Los niños con SD tienen múltiples problemas médicos, entre ellos hipertensión pulmonar (HTP) y discapacidad intelectual con déficit de atención, los cuales pueden estar relacionados con la presencia de apnea del sueño. Igualmente los niños con SAHOS sin SD pueden presentar este tipo de morbilidad,<sup>4</sup> lo que llevaría a pensar que el SAHOS en niños con SD puede ser un factor que deteriore el déficit neurocognitivo y empeore la HTP.

Es esperable que a la altura de Bogotá el patrón de sueño en niños con SD quienes en general tienen factores predisponentes para presentar SAHOS, sea diferente del descrito a nivel del mar y el riesgo de hipoxemia sea sustancialmente mayor. La hipoxemia persistente o intermitente durante el sueño en niños con SD a la altura de Bogotá puede tener serias repercusiones en morbilidad y mortalidad. Estas presunciones, apoyadas en observaciones preliminares, no se han documentado. Esto justifica definir la frecuencia de las diferentes alteraciones respiratorias durante el sueño y de HTP en niños con SD a esta altura.

## **Justificación**

No hay estudios en las alturas que establezcan la frecuencia de ARS e HTP en niños con Síndrome Down. Teniendo en cuenta que el SD y las ARS comparten comorbilidades que pueden potenciar los efectos a nivel cardio-vascular se justifica hacer este tipo de estudios en esta población de niños.



## Marco Teórico

### Características del sueño en niños con SD

Varios estudios han documentado las ARS en niños con SD, pero pocos han descrito el patrón de sueño en estos pacientes.

El compromiso del sistema nervioso central en niños con SD se ha relacionado con anormalidades en la estructura del sueño encontrándose presencia de fragmentación del sueño, porcentaje de sueño profundo y sueño REM disminuidos con una desviación hacia estadios de sueño más superficiales y aumento en el tiempo de latencia de sueño REM. Sin embargo, estos dos últimos hallazgos no fueron encontrados en el estudio de Levanon y cols<sup>5</sup>. Este mismo autor demostró en este tipo de pacientes un mayor número de movimientos y despertares durante el sueño asociado a contracciones musculares involuntarias y movimientos periódicos de las piernas, con un índice de microalertamientos elevado de aproximadamente 8 por hora comparado con 2 por hora en controles sanos; 82% de los movimientos de las piernas estuvieron asociados con despertares, comparado con 52% en el grupo control ( $P < 0.001$ ). Esto podría indicar que los pacientes con SD tienen un umbral para despertar más bajo que los niños sanos, esta disminución en el umbral puede ser causada por una alteración respiratoria no detectada por los criterios polisomnográficos estándares en niños. Además, la fragmentación del sueño podría ser debida a un desorden primario de la función cerebral que está presente en niños con otras formas de retardo mental o retardo en el desarrollo<sup>5</sup>.

### Obstrucción de vías aéreas superiores (OVAS).

La OVAS en niños con SD a menudo es un proceso complejo multifactorial e incluye la presencia de hipoplasia mandibular y medifacial, glosoptosis, una vía aérea superior mucho más pequeña con amígdalas colocadas superficialmente con hiperplasia linfóide y aumento en las secreciones; igualmente la obesidad presente en ellos resulta en un mayor colapso de la vía aérea durante la inspiración<sup>3,6</sup>.

Los hallazgos arriba descritos acerca de la anatomía de la vía aérea superior en pacientes con SD asociado a hipotonía muscular pueden predisponer al colapso de la vía aérea superior durante el sueño, especialmente si las amígdalas y adenoides están aumentadas de tamaño y/o si hay congestión nasal <sup>6</sup>

Se ha demostrado una disminución en el diámetro de la tráquea en pacientes con SD. Varios estudios practicados en pacientes con SD sometidos a cirugía con anestesia general sustentan esta observación, encontrándose que el diámetro interno de los tubos utilizados en estos pacientes es 1.7mm más pequeños que el predicho para la edad. Aboussouan y cols demuestran un diámetro coronal y sagital de la tráquea 2DS (desviaciones estándar) más pequeño que el valor específico para edad y sexo en 9 de 14 pacientes (64%). Sin embargo el mecanismo para este estrechamiento no tiene explicación, no se ha encontrado relación con cardiopatía congénita o patrón de crecimiento (talla y peso). Este hecho puede explicar parcialmente la tendencia a disfunción ventilatoria en estos pacientes.<sup>7</sup>

Síndrome de apnea hipopnea obstructiva durante el sueño (SAHOS)

Es una ARS caracterizada por obstrucción parcial y prolongada de la vía aérea superior y/o una obstrucción completa intermitente que interrumpe la ventilación normal durante el sueño, con hipoxemia, hipercapnia intermitente y ronquido.<sup>8</sup>

Marcus y cols <sup>6</sup> demostraron que el SAHOS es común y a menudo no sospechado en niños con SD. En su estudio encontraron polisomnogramas nocturnos anormales en el 100% de los pacientes, encontrándose SAHOS en 63%, hipoventilación en 81% y desaturación en 56%. La hipoventilación fue el hallazgo más frecuente y consideraron podría ser secundario a obstrucción parcial de la vía aérea superior. Los estudios de siesta significativamente subestimaron la presencia de anomalías cuando se compararon con los polisomnogramas nocturnos<sup>6</sup>.

Levanon y cols en 23 pacientes con SD encontraron un índice apnea/hipopnea (IAH) más alto en niños con SD sintomáticos ( $5 \pm 4.5$ ) comparado con los asintomáticos ( $3 \pm 2$ ) y los del grupo control ( $0.5 \pm 0.4$ ).<sup>5</sup>

El SAHOS en pacientes con SD generalmente es subdiagnosticado tanto por los padres como por los médicos. Una razón para esto podría ser que muchas de las secuelas del SAHOS tales como alteraciones en el crecimiento, hipertensión pulmonar, y problemas de comportamiento, están también comúnmente asociadas con SD. Además la historia de los padres por sí sola no parece ser un buen método de tamización para SAHOS. En el estudio de Marcus, de 49 historias disponibles de los padres, 19 (39%) tenían historia sugestiva de SAOS, siendo el polisomnograma anormal en el 100% de estos pacientes, sin embargo, 18 (60%) de los 30 niños con historia negativa también tuvieron polisomnograma anormal. De 17 niños remitidos por los médicos por sospecha de SAOS, 16 (94%) tuvieron estudios anormales<sup>6</sup>.

Una consecuencia directa del SAHOS es la hipoxemia intermitente la cual lleva a vasoconstricción pulmonar que induce a elevación en la presión de la arteria pulmonar e hipertensión pulmonar (HTP). No es claro si un SAHOS no tratado puede llevar a remodelación de la circulación pulmonar. Muchos niños con SD tienen hipertensión pulmonar no asociada o fuera de las proporciones de su enfermedad cardiaca congénita. Se sabe que estos pacientes experimentan hipertensión pulmonar con una frecuencia más alta y de mayor severidad que pacientes con la misma lesión cardiaca pero sin SD. Existe controversia acerca de la etiología de esta asociación. Los mecanismos propuestos incluyen morfología capilar anormal, hipoplasia pulmonar y enfermedad pulmonar recurrente; es posible que el SAHOS y la hipoxemia nocturna secundaria pueda ser un desencadenante importante. La hipertensión pulmonar puede ser reversible al mejorar la obstrucción de la vía aérea, esto último fue demostrado por Loughlin y cols quienes encontraron una mejoría temporal de la hipertensión pulmonar por cateterismo cardiaco al disminuir la obstrucción de la vía aérea por intubación en pacientes con SD.<sup>6, 9, 10</sup>

Es difícil diferenciar clínicamente entre morbilidad neurocognoscitiva, fragmentación del sueño e hipoxia intermitente. Las investigaciones de Gozal en modelos animales sugieren una pérdida neuronal con efectos adversos sobre la memoria espacial relacionada con la hipoxia intermitente en ausencia de fragmentación o privación de sueño. Esto sugiere que durante el periodo crítico de desarrollo cerebral el retardo en el diagnóstico y tratamiento

del SAHOS en niños puede producir un déficit neuronal y evitar un mejor desarrollo del potencial neurocognoscitivo <sup>11,12</sup>.

Apneas centrales:

Hay pocos datos acerca del patrón de sueño en SD no complicado, Ferri y cols<sup>13</sup> en su estudio encontraron una frecuencia mayor de apneas centrales vs apneas obstructivas en pacientes con SD sin patología relevante de la vía aérea superior, además se mostró un aumento significativo relacionado con la edad. Las pausas respiratorias centrales fueron generalmente precedidas de suspiros, ocurrieron más frecuentemente durante el estadio 1 y REM del sueño y estaban organizadas en secuencias largas como respiración periódica. Las apneas obstructivas ocurrieron más a menudo durante el sueño REM. Tanto las apneas centrales como las obstructivas produjeron desaturaciones en un rango de 50-69%.

Estos hallazgos son importantes pues identifican el comportamiento de aquellos pacientes con SD sin patología severa de la vía aérea superior, demostrando que además del SAHOS, tienen una susceptibilidad innata para presentar alteraciones respiratorias durante el sueño. Estos resultados también sugieren y apoyan la hipótesis de la existencia de un daño central en el control de la respiración en estos pacientes <sup>6,13</sup>.

Adicionalmente los pacientes con síndrome Down pueden presentar anomalías vertebrales tales como inestabilidad de la columna cervical a nivel atlantoaxoidea y desencadenar apneas centrales secundarias a compresión medular por subluxación atlantoaxoidea<sup>14</sup>.

Por lo anterior, se puede concluir que las apneas centrales más que las apneas obstructivas ocurren durante el sueño en niño con SD sin problemas respiratorios marcados, probablemente correlacionados con disfunción del tallo cerebral o subluxación atlantoaxoidea. Sin embargo el grado de compromiso e importancia clínica son variables y la necesidad de tratamiento debe ser considerada individualmente.

## **Objetivos**

### **Objetivo general**

Determinar la frecuencia de las diferentes ARS e HTP en niños con Síndrome Down con edad entre 6 meses y 16 años remitidos a Polisomnograma a la Fundación Neumológica Colombiana a la altura de Bogotá.

### **Objetivos específicos**

1. Determinar la frecuencia de las diferentes alteraciones respiratorias durante el sueño en el Síndrome Down: Apnea obstructiva, apnea central, según grupos de edad e índice de masa corporal, a la altura de Bogotá.
2. Establecer la saturación de oxígeno en vigilia y sueño en niños con SD con y sin HTP.

## **Metodología**

### **Tipo de estudio:**

Estudio descriptivo de corte transversal se determinó la frecuencia de las diferentes ARS e HTP en niños con SD remitidos a PSG a la FNC entre octubre de 2011 y 31 de enero de 2013.

### **Tamaño de muestra y muestreo:**

Se tomaron todos los niños con Síndrome Down remitidos a PSG a la FNC durante el periodo entre octubre de 2011 y 31 de enero de 2013, que cumplieron los criterios de inclusión

### **Criterios de inclusión:**

- Niños entre 6 meses y 16 años con Síndrome Down naturales y residentes en Bogotá (por lo menos durante el último año).
- Síndrome Down confirmado por cariotipo

### **Criterios de exclusión:**

- Niños con PSG basal que no sea de la FNC

**Captación de pacientes:** Se incluyeron todos los niños con SD y PSG realizado en la FNC en el periodo de tiempo ya descrito:

Debido a que los pacientes se captaron de la base de datos del Centro de ARS de la FNC no se realizó evaluación psicológica previa ni informe de consentimiento, excepto el que se utiliza antes de realizar el PSG en la FNC.

Los pacientes fueron distribuidos por grupos de edad: **1)** 6 a 23 meses **2)** 2 a 4 años **3)** mayores a 5 años. Se determinó la presencia o no de obesidad y/o sobrepeso teniendo en cuenta los criterios publicados en el consenso de obesidad infantil del 2005<sup>15</sup>. Niños con

edades entre los 2 y 19 años: Sobrepeso y obesidad: índice de masa corporal (IMC) mayor o igual al percentil 95 para la edad. Niños menores de 2 años: si tenían percentil del peso para la talla mayor al 95 se consideraban con sobrepeso.

#### Metodología para la realización del polisomnograma

Los estudios se realizaron con equipos Philips Respironics Alice 5 y LE con señales de electroencefalograma (C3, C4 y O), oculograma derecho e izquierdo, electromiograma de mentón y de miembros inferiores. Cánula de presión (P-TAF), termistor (Respironics), bandas de esfuerzo torácica y abdominal, saturación de oxígeno medida con los oxímetros integrados al equipo (Masimo), electrocardiograma (DII), ronquido, posición corporal.

Registros de mínimo 6 horas.

Se realizó análisis manual del registro, siguiendo las normas de estadificación de la Academia Americana del sueño (2007)<sup>16</sup> para niños.

Para el análisis de las variables respiratorias se tomaron en cuenta las siguientes definiciones según lo establecido por Asociación Americana de Medicina del Sueño (AASM)<sup>16</sup>, no se clasificaron como evento aquellos que ocurrían después de movimiento o suspiro.

**Apnea obstructiva:** Ausencia o reducción del flujo de aire durante el sueño con presencia de movimiento torácico y abdominal

Los criterios para clasificar una apnea como obstructiva según la AASM son:

- El evento debe comprometer por lo menos dos ciclos respiratorios (o la duración de dos respiraciones según el patrón respiratorio basal del paciente)
- Estar asociado con una caída >90% en la amplitud de la presión nasal o señal alternativa (termistor), en más del 90% del evento respiratorio comparado con la amplitud basal antes de la apnea.

- Estar acompañado de un aumento del esfuerzo inspiratorio

Una apnea obstructiva en un lactante o en un niño no requiere de la presencia de un micro-alertamiento, un despertar o de desaturación para ser estadificada.

#### **Criterios para apnea central:**

Ausencia de esfuerzo respiratorio durante el evento y por lo menos uno de los siguientes:

- Duración  $\geq 20$  segundos.
- El evento se asocia a un alertamiento o desaturación  $\geq 3\%$ .
- Solo en niños menores de 1 año, el evento se asocia a disminución de la frecuencia cardiaca a menos de 50 latidos por minutos por lo menos durante 5 segundos o menos de 60 latidos por minuto por 15 segundos.

#### **Criterios para hipopnea:**

- El evento está asociado con una caída  $\geq 50\%$  en la amplitud de la presión nasal o señal alternativa (thermistor), en más del 90% del evento respiratorio comparado con la amplitud basal que la precede.
- Debe comprometer por lo menos dos ciclos respiratorios (o la duración de dos respiraciones según el patrón respiratorio basal del paciente)
- Siempre debe estar asociado con un micro-alertamiento, un despertar o desaturación  $\geq 3\%$

**IAH (Índice de Apnea-hipopnea obstructiva)** normal:  $\leq 1$ /hora. Patológico:  $> 1$

**Saturación de oxígeno:** Se interpreta a la luz de los cambios con respecto al valor establecido durante la vigilia y en relación con las lecturas basales estables que precedan cualquier evento respiratorio. Valores de saturación sostenidos menores de 90% se consideran anormales. Episodios breves menores 10 segundos de desaturación mayores de 4% que no excedan de 3 por hora pueden considerarse normales.



Se revisó el ecocardiograma doppler del paciente del último año o del año en que se practicó el polisomnograma, en conjunto con Cardiología Pediátrica de la Fundación Cardio-Infantil.

En el ecocardiograma se estableció la presencia de HTP y se definió esta como la presencia de signos directos (presión sistólica pulmonar mayor a 40mmHg y/o presión diastólica pulmonar mayor a 30mmHg) e indirectos (Hipertrofia ventricular derecha y/o ventrículo derecho que rechaza el septo interventricular hacia la izquierda).

## Variables

*Variables recogidas en el instrumento de recolección de datos.*

Variable	Definición conceptual de la variable	Definición operación de la variable	Escala de medición
Edad	Duración de existencia de un individuo	Día del último cumpleaños	Continua Años y meses
Sexo	Condición masculina o femenina	Fenotipo masculino o femenino	Masculino, femenino
Talla	Longitud de un individuo	Distancia entre el vértex y las plantas de los pies	Continua, Metros y centímetros.
Peso	Atracción ejercida sobre un cuerpo por la fuerza de gravedad de la tierra	Medida en kilogramos dada por la báscula	Kilogramos
Obesidad y/o sobrepeso	Según consenso de obesidad en niños.	Según consenso de obesidad en niños.	<p><b><u>2 – 19 años:</u></b></p> <p>Sobrepeso y obesidad: IMC mayor o igual al percentil 95 para la edad</p> <p><b><u>Menores de 2 años:</u></b></p> <p>Sobrepeso: peso para la talla mayor a P 95</p>
Hipertensión pulmonar	Signos directos e indirectos de hipertensión pulmonar reportados en ecocardiograma.	<p>Presión sistólica y diastólica pulmonar.</p> <p>Signos indirectos de hipertensión pulmonar</p>	<p><b><u>Signos directos:</u></b></p> <p>Presión sistólica pulmonar más 3mmHg mayor a 40mmHg.</p> <p>Presión diastólica pulmonar mayor a 30mmHg.</p> <p><b><u>Signos indirectos:</u></b></p> <p>Hipertrofia ventricular derecha</p> <p>Ventrículo derecho que rechaza el septo interventricular hacia la izquierda.</p>

Saturación de oxígeno en vigilia	Porcentaje de sangre saturada de oxígeno durante la vigilia.	Pulsoximetría	Saturación de oxígeno normal mayor o igual 90%, en vigilia.  Desaturación: caída en la saturación de oxígeno de más del 3% a partir del valor basal que la precede.
Saturación de oxígeno sueño REM	Porcentaje de sangre saturada de oxígeno durante el sueño REM	Medición por pulsoximetría.	Saturación de oxígeno normal mayor o igual 90%, en sueño REM.  Desaturación: caída en la saturación de oxígeno de más del 3% a partir del valor basal que la precede
Saturación de oxígeno sueño no REM	Porcentaje de sangre saturada de oxígeno durante el sueño no REM.	Medición por pulsoximetría.	Saturación de oxígeno normal mayor o igual 90%, en sueño no REM.  Desaturación: caída en la saturación de oxígeno de más del 3% a partir del valor basal que la precede
Saturación de oxígeno mínima durante el sueño	Porcentaje mínimo de sangre saturada de oxígeno durante sueño.	Medición por pulsoximetría.	Valor mínimo registrado de saturación de oxígeno registrado durante el sueño.
Apnea obstructiva	Ausencia o disminución de flujo de aire durante el sueño con presencia de movimiento torácico y abdominal.	Criterios polisomnográficos.	Por parámetros polisomnográficos.
Hipopnea	Evento que está asociado con una caída igual o mayor al 50% en la amplitud de la presión nasal o señal alternativa en más del 90% del evento respiratorio comparado con la amplitud basal que la precede.	Compromete 2 ciclos respiratorios  Asociado a microalertamiento, despertar o desaturación mayor al 3%.	Parámetros polisomnográficos
Índice de apnea hipopnea obstructiva	Número de apneas obstructivas e hipopneas que se registran en 1 hora de sueño.	Polisomnograma.	Clasificación  Leve: 2-5/hora  Moderado: 5-10/hora  Severo: mayor 10

---

### **Técnica de recolección de la información**

Los datos se recolectaron del polisomnograma y ecocardiograma de los niños con SD que cumplieron los criterios de inclusión. Adicionalmente se diseñó un instrumento en donde se recogió la información del polisomnograma, ecocardiograma, datos demográficos y clínicos del paciente.

### **Plan de análisis**

Para realizar el análisis de datos, se dividió la muestra en tres grupos de individuos de acuerdo con la presencia de tipos de apnea de modo que en un grupo se ubicaron los niños con un solo tipo de apnea ya sea apnea obstructiva o central, en otro los que no presentaron ninguno de los tipos de apnea estudiados y en un tercer grupo aquellos que presentaban tanto apnea obstructiva como central. Dado que solo un menor presentó apnea central únicamente, se realizó la comparación incluyéndolo y excluyéndolo del grupo de individuos con solo un tipo de apnea. Finalmente, se incluyeron en ese grupo solo los niños con apnea obstructiva. Se compararon los porcentajes de saturación entre los grupos formados según presencia de apnea a través de un análisis de ANOVA e intervalos de confianza. Se evaluó presencia de asociación entre variables categóricas utilizando el estadístico chi cuadrado o prueba exacta de Fisher cuando era el caso. Se aceptó un valor de 0.06 como máximo error tipo I permitido. El análisis estadístico de los datos fue realizado con la ayuda del software SPSS versión 20 para Windows.

### **Programa a utilizar para análisis de datos**

Se utilizó el programa office Excel para la sistematización de la información y posteriormente se importó a SPSS V 19 para su análisis pertinente.

## **Control de Sesgos**

### **Control de sesgos de selección:**

Cumplimiento estricto de criterios de inclusión.

### **Control de sesgos de información:**

Se utilizó un instrumento de recolección de datos estandarizado.

Los evaluadores del polisomnograma (Dra Elida Dueñas, Dra María del Socorro Medina Neumólogas pediatras) y la persona que recolectó la información fueron las mismas.

## **Aspectos éticos**

Para este procedimiento se tuvo en cuenta las normas establecidas en la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia y las Pautas Éticas Internacionales para La Investigación Biomédica en seres humanos del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Medicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (Ginebra 2002). Se tomarán los datos sin revelar el nombre del paciente, cuidando así su privacidad. Se garantiza la confidencialidad de los datos y la voluntad de los padres sobre el uso de la información recolectada. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación de la FNC.

## **Organigrama**

Investigadores: Dra Ginna Pinzón Gómez, Residente de pediatría Universidad del Rosario, Dra Elida Dueñas, Neumóloga pediatra Fundación Neumológica Colombiana, Dra María del Socorro Medina, Neumóloga Pediatra Fundación Neumológica Colombiana, Dr Alberto García Cardiólogo Pediatra, Fundación Cardioinfantil.

Tutores metodológicos: Dra Lina Sofía Morón Duarte Epidemióloga Universidad del Rosario, Dr José Rafael Tovar Estadístico Universidad el Rosario,

Recolección de la información: Dra Ginna Pinzón Gómez, Residente pediatría Universidad del Rosario.

## **Cronograma**

Recolección de datos: Febrero de 2013

Análisis de los resultados: Marzo de 2013

Discusión resultados: Abril de 2013

## Presupuesto

### *Presupuesto*

Rubro	Costo	Descripción
Personal científico	\$ 81 600 000	5 horas/semana, por 12 meses, 5 investigadores.
Materiales	\$ 50.000	Impresión del protocolo, informes, Material de oficina
Equipos	-	
Viajes	-	
Bibliografía	-	
Salidas de campo	-	
Software	-	
TOTAL	\$81 650 000	



## Resultados

Se revisó un total de 83 historias clínicas de las cuales se excluyeron 9 por no cumplir con los criterios de inclusión establecidos. De las 74 historias clínicas incluidas en el estudio, se encontró que el 36,5% eran mujeres y 63,5% hombres, la edad media fue de 4 años, con un mínimo de 6 meses y máximo de 14 años. El promedio de la saturación en vigilia fue del 90,8% y el promedio de la saturación en sueño REM y no REM fue de 87,8% y 88% respectivamente. Del total de los pacientes solo 53 tenían ecocardiograma y de estos el 28% tenía hipertensión pulmonar (Tabla 1).

Se observó que el 47.3% (n=35/74) de los pacientes presentaron algún tipo de apnea, de los cuales uno tenía apnea central y el resto apnea obstructiva (este grupo se clasificó para el análisis estadístico como apnea obstructiva). El 35,1% presentaron tanto apnea obstructiva como central; y el 17,6% restante no presentaron apneas durante el sueño.

La apnea obstructiva se presentó con mayor frecuencia en los > de 2 años. Los menores de dos años presentaron con mayor frecuencia los dos tipos de apnea comparado con los demás grupos de edad mostrando diferencias estadísticamente significativa (p=0,021) (Tabla 2).

La SpO<sub>2</sub> mínima durante el sueño fue menor en los que tenían los dos tipos de apnea con una SpO<sub>2</sub> de 67,4% , comparado con los que tenían solo apnea obstructiva y el grupo sin apnea con SpO<sub>2</sub> de 74,2% y 76,15% respectivamente. Estos resultados no mostraron diferencias estadísticamente significativas (p=0,536).

La SpO<sub>2</sub> promedio durante los eventos respiratorios en los niños que presentan las dos tipos de apneas fue menor con SpO<sub>2</sub> de 81,8% comparado con el grupo que presentó apnea obstructiva y el grupo sin apnea con 84,63% y 86,85, lo que mostró una diferencia estadísticamente significativa (p=0,058). (Tabla 3)

El 23% del total de los pacientes presentaban obesidad y/o sobrepeso, y este grupo presentó con mayor frecuencia apnea obstructiva sin diferencias estadísticamente significativas (p=0,358) al compararlos con los no obesos. 53 pacientes tenían ecocardiograma, el 28% (n=15/53) presentaba hipertensión pulmonar y dentro de ese grupo, el 53.3% presentó

apnea obstructiva y el 26.7% presentó apnea obstructiva y central (Tabla 4). Al comparar los resultados con los observados en el grupo de niños sin hipertensión pulmonar, no se observaron diferencias estadísticamente significativas.

El promedio de la SpO<sub>2</sub> en los pacientes con HTP fue de 88,3% en vigilia, 86,2% en sueño REM, 85,7% en sueño no REM, y de 70,6% la mínima durante el sueño comparado con los pacientes sin esta patología no hubo diferencia estadísticamente significativa (Tabla 5).

*Tabla 1. Características generales de los pacientes*

Características	N	%
Sexo femenino	27	36
Edad		
<2 años	28	37,8
2-4 años	26	35,1
>4 años	20	27
Hipertensión Pulmonar	15	28.3
Sobrepeso/Obesidad*	17	23
SaO <sub>2</sub>		
SaO <sub>2</sub> vigilia		90,8±5.8
SaO <sub>2</sub> REM		87,8±5,921
SaO <sub>2</sub> NREM		88,0±7,059

\*Menores de 2 años percentil peso/talla y en >2 años percentil IMC

*Tabla 2. Alteraciones respiratorias durante el sueño según la edad*

Grupos Edad	Algún tipo de Apnea n (%)	Apnea Obstructiva y Central n (%)	p	Sin apnea n (%)	Total n (%)
6-23 Meses	10(37.5)	15(53.6)	0,021	3(10.7)	28(100)
2-4 años	14(53.8)	6(23.1)	-	6(23.1)	26(100)
> 5 años	11(55)	5(25)	-	4(20)	20(100)

Tabla 3. SpO<sub>2</sub> promedio durante los diferentes estadios de sueño en niños con SD con SAHS y sin apnea

	Con algún tipo de Apnea n=35		Con apnea obstructiva y central n=26			Sin apnea n=13	
	Media (I.C)	DE	Media (I.C)	DE	<i>p</i>	Media (I.C)	DE
<b>Saturación en Vigilia</b>	91,54 (90,50-92,59)	3,04	91,19 (86,69-92,69)	3,71	-	88,31 (81,03-95,59)	12,04
Saturación en sueño REM	88,26 (86,70-89,82)	4,54	87,5 (84,93-90,07)	6,36	-	87,23 (82,20-92,26)	8,32
<b>Saturación en Sueño no REM</b>	88,69 (87,29-90,08)	4,07	88,12(86,09-90,14)	5,02	-	85,92 (77,43-94,42)	14,05
Saturación mínima durante el sueño	74,20 (71,89-76,51)	6,73	67,38 (62,74-72,03)	11,49	-	76,15 (67,50-84,81)	14,31
<b>Saturación promedio durante los eventos respiratorios</b>	84,63 (83,09-86,17)	4,47	81,81(79,81-83,80)	4,9	0,058	86,85 (83,84-89,86)	4,98

Tabla 4. Sobrepeso, Obesidad e Hipertensión Pulmonar en alteraciones respiratorias durante el sueño

	Sobrepeso/ obesidad n= 73		Hipertensión Pulmonar. (HTP) n= 53	
	Si n (%)	No n (%)	Si n (%)	No n (%)
Apnea Obstructiva	7 (41,2)	27(48,2)	8(53,3)	19(50)
Apnea Obstructiva y Central	5(29,4)	21(37,5)	4(26,7)	12(31,6)
Sin apnea	5(29,4)	8(14,3)	3(20)	7(18,4)

Tabla 5. Saturación de oxígeno en pacientes con y sin HTP

	HTP n=15		No HTP n=38	
	Media (I.C95%)	DE	Media (I.C95%)	DE
<b>Saturación en Vigilia</b>	88,33(82.25-94.42)	10,99	91,16(89.95-92.47)	3,98
Saturación en sueño REM	86,2(82.20-90.20)	7,22	87,4(85.31-89.53)	6,40
<b>Saturación en Sueño no REM</b>	85,73(78.70-92.77)	12,70	87,92(86.15-89.69)	5,38
Saturación mínima durante el sueño	70,6(64.70-76.50)	10,64	71,42(64.70-75.44)	12,22
<b>Saturación promedio durante los eventos respiratorios</b>	84,2(82.78-85.62)	2,56	83,37(81.3585.39)	6,13

## Discusión

Es clara la susceptibilidad de los pacientes con SD de presentar diversidad de problemas respiratorios durante el sueño y el polisomnograma con capnografía es el estándar de oro para su diagnóstico<sup>17</sup>. Este es el primer estudio de ARS en niños con SD en las alturas, nosotros encontramos una frecuencia de 82% de ARS lo cual es semejante a lo encontrado en la literatura, es de resaltar que a diferencia de otros estudios un porcentaje alto de niños (37%) presentaban no solo apnea obstructiva sino también apnea central y esto fue más frecuente en el grupo menor de 2 años con una diferencia estadísticamente significativa con respecto a los otros grupos ( $p=0,021$ ) asociado a una mayor desaturación durante los eventos respiratorios comparado con los que solo presentaban apnea obstructiva o los que tenían PSG normal ( $p=0,058$ ). La alteración en el sistema nervioso autónomo presente en los niños con SD sumado a otros factores anatómicos y funcionales los predispone a variabilidad en la frecuencia cardíaca y apnea central con respiración periódica y puede ser un factor que contribuye para presentar apneas obstructivas.<sup>18, 19</sup>

Si se tiene como normal un valor de SpO<sub>2</sub> de 93 a 93.6%<sup>20</sup>, este estudio demuestra que a alturas intermedias como la de Bogotá (2.640 m), las ARS en niños con SD, independiente de si estas son centrales u obstructivas se asocian invariablemente a desaturación de oxígeno (SpO<sub>2</sub> < 90%). La disminución de la SpO<sub>2</sub> es progresiva desde vigilia hasta sueño REM y todavía mayor durante las apneas. Los valores promedio de la SpO<sub>2</sub> oscilaron entre  $88.1 \pm 5.1\%$  en sueño REM y alcanzaron valores de  $84,63 \pm 4.4$  y  $81 \pm 4.9$  en los grupos de apnea obstructiva y apnea obstructiva con apnea central respectivamente durante los eventos. Los valores mínimos de SpO<sub>2</sub> fueron de  $74.2 \pm 6.7$  hasta  $67.3 \pm 11.4$  este último en aquellos niños con los dos tipos de apnea; es de resaltar la disminución de la SpO<sub>2</sub> en 17-24% desde la vigilia. Estos hallazgos pueden explicarse por la altitud a la cual se realizó el estudio, asociado a los hallazgos del estudio de O'Driscoll y cols<sup>21</sup>, el cual demostró que los niños con SD y ARS presentan una respuesta cardiovascular disminuida secundario a una reducción de la actividad simpática reflejo de una posible disfunción autonómica. Por lo tanto, estos niños tienen una mayor exposición a hipoxia posterior a los eventos respiratorios, lo que los hace tener un mayor riesgo de presentar HTP.

La vasculatura de los niños con SD presenta una vulnerabilidad especial que puede manifestarse con HTP, edema pulmonar y hemorragia pulmonar independiente de la presencia de cardiopatía congénita<sup>17, 22, 23</sup>. Adicionalmente en los niños con SD se ha encontrado menor área de superficie alveolar y capilar<sup>21</sup>, y un desequilibrio entre la síntesis de tromboxano A2 y prostaglandina I2<sup>24</sup> como mediador de HTP.

Aunque la hipertensión pulmonar es una complicación importante en los pacientes no tratados con SAHOS<sup>22, 25</sup> la relación entre SAHOS e hipertensión pulmonar en los pacientes con SD no es siempre causal<sup>22</sup>, nosotros encontramos una frecuencia de HTP del 28% en los 53 pacientes con SD a los que se les había practicado ecocardiograma; aunque el nivel de desaturación fue mayor en los niños con SD e HTP no hubo diferencia significativa con respecto al grupo que no la presento

Hay una asociación entre obesidad y SAHOS en la población general, el sobrepeso y la obesidad son más comunes en niños con SD, sin embargo, la relación entre obesidad y SAHOS en niños con SD tiene resultados heterogéneos<sup>26</sup>, en nuestro estudio el 16% de los pacientes presentaron obesidad además mayor frecuencia de apnea obstructiva sin establecerse una relación estadísticamente significativa, en el estudio de Fitzgerald y cols<sup>27</sup> no se encontró asociación entre el índice de masa corporal y SAHOS en los niños que roncaban, el 91% tenían IMC normal. Shires y cols<sup>28</sup> encontraron una asociación estadísticamente significativa entre SAHOS e IMC, además una correlación positiva entre la edad y el IMC a mayor edad mayor índice de masa corporal.

Hasta el momento debido a la alta prevalencia de SAHOS en niños con SD la Academia Americana de Pediatría<sup>29</sup> estableció que desde el primer año de vida se debe investigar y discutir con los padres la presencia de ARS en niños con SD y remitir al especialista si es necesario. Sin embargo, el método de tamización basado en las observaciones de los padres no es confiable, debido a que subestiman la presencia de los síntomas. Un estudio prospectivo demostró que el 69% de los padres de niños con SD niega la presencia de este tipo de patología en sus hijos aun cuando el polisomnograma demostró su presencia en el 54%<sup>23,30</sup>. Por lo tanto los cuestionarios para diagnosticar SAHOS en niños tienen una

sensibilidad baja en SD. Teniendo en cuenta esto, la Academia Americana de Pediatría recomienda realizar PSG a todos los pacientes con SD a los 4 años<sup>29</sup>. Sin embargo, los hallazgos de nuestro estudio sugieren cambiar estas normas, por lo menos, para aquellos niños con SD que nacen en las alturas y presentan un riesgo más alto de hipoxemia, alteración en la regulación autonómica e HTP. Nosotros sugerimos realizar PSG como método de tamización desde el primer año de vida en aquellos niños con SD sin comorbilidades asociadas.

Este estudio tiene la fortaleza de ser el primer estudio en las alturas, con adecuado número de pacientes, que establece el patrón respiratorio durante el sueño en niños con SD y su repercusión sobre la saturación de oxígeno. Su debilidad principal es la ausencia de ecocardiograma en el 28% de los pacientes.

## **Conclusiones**

1. Las ARS son frecuentes en niños con SD
2. La presencia simultánea de apneas centrales y obstructivas son frecuentes en niños con SD, dependiente de la edad y cursa con mayor desaturación que aquellos con solo apnea obstructiva.
3. La desaturación es un factor que está presente en todos los niños con SD.
4. Los hallazgos de este estudio establecen que todos los niños con SD se les debe practicar un polisomnograma con capnografía en el primer año de vida independiente de la presencia de síntomas

**Conflicto de intereses:** Ninguno



## Referencias

1. Lumeng JC, Chervin RD. Epidemiology of pediatric obstructive sleep apnea. *Proceedings of the American Thoracic Society* 2008;5:242-52.
2. Jacobs IN, Gray RF, Todd NW. Upper airway obstruction in children with Down syndrome. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery* 1996;122:945-50.
3. Nazer HJ, Cifuentes OL. [Congenital malformations in Latin America in the period 1995-2008]. *Revista medica de Chile* 2011;139:72-8
4. Stores G, Stores R, Sleep disorders and their clinical significance in children with Down syndrome, *Developmental Medicine & Child Neurology*, 2013 Feb;55(2):126-30
5. Levanon A, Tarasiuk A, Tal A. Sleep characteristics in children with Down syndrome. *The Journal of pediatrics* 1999;134:755-60.
6. Marcus CL, Keens TG, Bautista DB, von Pechmann WS, Ward SL. Obstructive sleep apnea in children with Down syndrome. *Pediatrics* 1991;88:132-9.
7. Aboussouan LS, O'Donovan PB, Moodie DS, Gragg LA, Stoller JK. Hypoplastic trachea in Down's syndrome. *The American review of respiratory disease* 1993;147:72-5.
8. Ievers-Landis CE, Redline S. Pediatric sleep apnea: implications of the epidemic of childhood overweight. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2007;175:436-41.
9. Loughlin GM, Wynne JW, Victorica BE. Sleep apnea as a possible cause of pulmonary hypertension in Down syndrome. *The Journal of pediatrics* 1981;98:435-
10. Rowland TW, Nordstrom LG, Bean MS, Burkhardt H. Chronic upper airway obstruction and pulmonary hypertension in Down's syndrome. *American journal of diseases of children (1960)* 1981;135:1050-2.
11. Gozal D, Daniel JM, Dohanich GP. Behavioral and anatomical correlates of chronic episodic hypoxia during sleep in the rat. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 2001;21:2442-50
12. Gozal D, Pope DW, Jr. Snoring during early childhood and academic performance at ages thirteen to fourteen years. *Pediatrics* 2001;107:1394-9.

13. 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. *Journal of sleep research* 1997;6:134-41.
14. de Miguel Diez J, Villa Asensi JR, Alvarez-Sala JL. [Characteristics of obstructive sleep apnea syndrome in patients with Down's syndrome]. *Archivos de bronconeumologia* 2002;38:77-80
15. Speiser P W, Rudolf M C. J, Anhalt H, Consensus Statement: Childhood Obesity, *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2005; 90(3):1871-87
16. Conrad I A-IS, Chesso AL, QuanSF The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications. In: *American Academy of Sleep Medicine*. Westchester, Illinois; 2007:45-9
17. Rosen D, Management of obstructive sleep apnea associated with Down syndrome and other craniofacial dysmorphologies, *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 2011;17(6):431-6.
18. Ferri R, Curzi-Dascalova L, Del Gracco S, Elia M, Musumeci SA, Pettinato S. Heart rate variability and apnea during sleep in Down's syndrome. *J Sleep Res.* 1998;7(4):282-7. Epub 1998/12/09.
19. Clark RW, Schmidt HS, Schuller DE. Sleep-induced ventilatory dysfunction in Down's syndrome. *Arch Intern Med.* 1980;140(1):45-50. Epub 1980/01/01.
20. Lozano JM, Duque OR, Buitrago T, Behaine S. Pulse oximetry reference values at high altitude. *Archives of disease in childhood* 1992;67:299-301
21. O'Driscoll D, Horne R S.C, Davey M. J, Cardiac and Sympathetic Activation are Reduced in Children with Down Syndrome and Sleep Disordered Breathing, *Sleep*, 2012;35(9):1269-75.
22. Eipe N, Lai L, Doherty D R, Severe pulmonary hypertension and adenotonsillectomy in a child with Trisomy-21 and obstructive sleep apnea, *Pediatric Anesthesia*, 2009; 19(5):548-9.
23. McDowell KM, Craven DI. Pulmonary complications of Down syndrome during childhood. *J Pediatr.* 2011;158(2):319-25. Epub 2010/09/18

24. Fukushima H, Kosaki K, Sato R, Yagihashi T, Mechanisms Underlying Early Development of Pulmonary Vascular Obstructive Disease in Down Syndrome: An Imbalance in Biosynthesis of Thromboxane A<sub>2</sub> and Prostacyclin, *American Journal of Medical Genetics*, 2010; 152A(8):1919-24.
25. Roy R, Couriel J. M, Secondary pulmonary hypertension, *Paediatric Respiratory Reviews*, 2006; 7, 36–44
26. Rubin SS, Rimmer JH, Chicoine B, Braddock D, McGuire DE. Overweight prevalence in persons with Down syndrome. *Ment Retard*. 1998;36(3):175-81. Epub 1998/06/25
27. Fitzgerald DA, Paul A, Richmond C, Severity of obstructive apnoea in children with Down syndrome who snore, *Archives of Disease in Childhood*, 2007;92:423–425
28. Shires C B, Anold S L, Schoumacher R A, Body mass index as an indicator of obstructive sleep apnea in pediatric Down syndrome, *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*, 2010;74(7):768-72.
29. Bull M, Health supervision for children with Down syndrome, *Pediatrics* 2011; 128(2):393-406
30. Shott SR, Amin R, Chini B, Heubi C. Obstructive sleep apnea: Should all children with down syndrome be tested? *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. 2006;132(4):432-6.