



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

FACTORES DE RIESGO QUE CONTRIBUYEN A LA  
HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR EN EL  
SÍNDROME DE DOWN Y SU INTERVENCIÓN EN  
EL MANEJO MÉDICO.

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. JOHANNA KARINA NAVARRETE RIVERA.

DIRECTOR DE TESIS:

DRA. LOURDES JAMAICA BALDERAS

ASESOR METODOLÓGICO:

DRA. ALMUDENA CERVANTES CASTILLO



Ciudad de México. Febrero 2017



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

HOJA DE FIRMAS

---

DRA. REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO  
DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO



---

DRA. LOURDES JAMAICA BALDERAS.  
JEFA DEL SERVICIO DE NEUMOLOGÍA  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



---

DRA. ALMUDENA CERVANTES CASTILLO  
DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ.

## DEDICATORIA

De todo corazón y con mucho amor a **Dios**, por haberme dado fortaleza y fuerzas para continuar estudiando y ser una persona útil para mis pacientes y mi país.

A **Mi madre Johanna Rivera Alvarado**, que me enseñó que los sueños pueden realizarse siempre y cuando luchemos incansablemente por conseguirlos.

A mi Padre **Roger Navarrete Reyes** por inculcarme el valor del estudio y del trabajo.

A mis amigas(os) que siempre me dieron su amistad incondicional a pesar de la distancia: **Dra. Elizabeth Soza, Dra. Amparo Montoya, Dra. Kaylen Obando y Lic. Jamileth Lacayo** y con mucho cariño al **padre Clemente Ochoa**.

A **todos mis maestros** que me enseñaron y que me transmitieron sus conocimientos y que a lo largo del aprendizaje, sembraron en mí la semilla del saber y cimentaron las bases para mi desarrollo profesional como Neumóloga Pediatra, en especial a mi estimada y apreciada **Dra. Lourdes Jamaica Balderas**.

A **los niños**, mis queridos pacientes que en estos años han sido mis grandes maestros y que sus sonrisas han sido mis energías y entusiasmo en mi carrera.

A esta institución hospitalaria que permitió que mis habilidades se siguieran desarrollando, para brindar en mi país calidad de conocimientos al momento de mi práctica médica.

A la Secretaría de Relaciones Exteriores, por haberme becado y de esta forma concluir esta meta.

## INDICE

RESUMEN.....	1
INTRODUCCIÓN.....	3
MARCO TEÓRICO.....	5
ANTECEDENTES.....	21
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	24
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	24
JUSTIFICACIÓN.....	25
OBJETIVO GENERAL.....	26
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	26
MATERIAL Y MÉTODO.....	27
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	27
PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	28
OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....	29
RESULTADOS.....	32
DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.....	36
CONCLUSIONES.....	39
LIMITACIÓN DEL ESTUDIO.....	40
CRONOGRAMA.....	41
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	42
ANEXOS.....	45

## RESUMEN

El síndrome de Down (SD) es uno de los trastornos genéticos más referidos que ocurre en asociación con la hipertensión arterial pulmonar, con una incidencia de 16 casos por cada 10.000 nacimientos.<sup>1,2</sup>Tienen riesgo de tener problemas cardiopulmonares múltiples secundario a factores de riesgo como obstrucción de las vías respiratorias superiores, anomalías en las vías respiratorias inferiores, reflujo gastroesofágico, cardiopatía congénita, así como anomalías intrínsecas del lecho vascular pulmonar que aumentan su riesgo de sufrir hipertensión arterial pulmonar (HAP) con y sin cardiopatía congénita en comparación con las personas sin síndrome de Down.<sup>3,4</sup>

Los defectos cardiacos provocan aumento de la resistencia vascular pulmonar y pueden conducir a una reversión de la derivación sistémico-pulmonar que conlleva a la cianosis, el llamado "Síndrome de Eisenmenger". Una vez que se ha producido el síndrome de Eisenmenger, la reparación del defecto cardíaco está contraindicada. Se realizó un estudio de cohorte, longitudinal, observacional, retrospectivo, en el servicio de Neumología del Hospital Infantil de México Federico Gómez, se revisaron 369 expedientes de pacientes con diagnóstico de síndrome de Down con hipertensión arterial pulmonar, de ellos solo 54 expedientes de pacientes cumplieron los criterios de inclusión, El tamaño de muestra se calculó de acuerdo a lo mencionado en el estudio de Banjar que refiere que el 75% de los niños, con síndrome de Down, tenían HAP. Los datos se obtuvieron del expediente clínico y se almacenaron y se analizaron en el software estadístico SPSS para Windows versión 19.0. Al realizar el análisis de los datos, el sexo no tuvo relevancia clínica en la HAP (Hipertensión arterial pulmonar). El diagnóstico de la HAP, fue con una media de 49.3 meses. El método diagnóstico con mayor frecuencia fue el ecocardiograma, reportándose la HAP moderada y HAP severa las más frecuentes.

Las comorbilidades más frecuentes asociadas a la HAP en el síndrome de Down fueron cardiopatía congénita, hipotiroidismo, infecciones de vías respiratorias recurrentes, prematuridad, reflujo gastroesofágico, y en menor frecuencia alteración de la mecánica de la deglución. La cardiopatía congénita más frecuente reportada fue el PCA, la reparación del defecto cardíaco, se realizó en 15/49 pacientes con una media (25) meses.

El esquema de tratamiento médico más utilizado fueron el de 3 medicamentos y de estos los más frecuentes fueron furosemida, espironolactona y captopril. Posteriormente cuando se realizó el ecocardiograma de control al persistir con HAP se utilizaron con mayor frecuencia los que tenían más de 4 medicamentos entre ellos fueron furosemida, espironolactona, captopril, sildenafil y bosentan

Los pacientes con HAP que recibieron oxígeno domiciliar fueron 21/54. La mejoría de la HAP se observó en los pacientes con HAP leve y moderada en el 85%, en los primeros 12 meses de iniciado el tratamiento, mientras tanto los pacientes con HAP severa y suprasistémica ambos en promedio alcanzaron la mejoría en el 45% también durante el mismo tiempo. Los pacientes que no alcanzaron la remisión o mejoría de la HAP (9/9), de estos tenían defecto cardíaco (8/9) sin reparación del mismo.

Con este estudio se logró detectar que el paciente con síndrome de Down presenta múltiples factores de riesgo para la HAP a pesar que solo 54/369 expedientes de pacientes fueron referidos al servicio de Neumología, con este estudio se espera crear conciencia sobre las manifestaciones y factores de riesgo que presentan estos niños para incrementar la HAP, y de esta forma ser referidos al servicio de Neumología para su manejo integral y así prevenir sus complicaciones que conlleva esta enfermedad y mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

## INTRODUCCIÓN

La trisomía 21 o síndrome de Down (SD) es uno de los trastornos genéticos más referidos que ocurre en asociación con la hipertensión arterial pulmonar, es la trisomía con mayor frecuencia se da en humanos, con una incidencia de 16 casos por cada 10.000 nacimientos <sup>1,2</sup>. Tienen riesgo de tener problemas cardiopulmonares múltiples secundario; a obstrucción de las vías respiratorias superiores, anomalías en las vías respiratorias inferiores y cardiopatía congénita, así como anomalías intrínsecas del lecho vascular pulmonar que aumentan su riesgo de sufrir hipertensión arterial pulmonar (HAP) con y sin cardiopatía congénita en comparación con las personas sin trisomía 21<sup>3,4</sup>.

La hipertensión pulmonar se refiere al aumento de la resistencia vascular pulmonar (RVP) a nivel de la arteriola pulmonar, que provoca una progresiva sobrecarga y posterior disfunción del ventrículo derecho, y que en etapas finales lleva a la insuficiencia cardíaca derecha. Se define a través del cateterismo cardíaco derecho como un aumento de la presión media en la arteria pulmonar (PAPm) > 25 mmHg en reposo, en presencia de una presión capilar pulmonar (PCP) normal y un índice de resistencias vasculares pulmonares (IRVP) > 3 unidades Wood (UW/m<sup>2</sup>) <sup>5</sup> y permite además confirmar los hallazgos hemodinámicos, incluyendo la prueba de vasoreactividad y excluyendo los defectos anatómicos del corazón que pueden contribuir al desarrollo de la hipertensión arterial pulmonar<sup>6</sup>. Otro estudio es el ecocardiograma que valora la medición de la PSVD (presión sistólica del ventrículo derecho) si esta es mayor de 35 mmhg. <sup>6</sup>

Los niños con síndrome de Down la corrección del defecto cardíaco se recomiendan a los 3-6 meses de edad, para reducir la incidencia de la HAP causada por cortocircuito de izquierda a derecha. Debido a que los defectos cardíacos presentan aumento de la resistencia vascular pulmonar y pueden conducir a una reversión de la derivación sistémico-pulmonar que conlleva a la cianosis, el llamado "síndrome de Eisenmenger". Una vez que se ha producido el síndrome de Eisenmenger, la reparación del defecto cardíaco está contraindicada. El ventrículo derecho no será capaz de hacer frente al aumento de la postcarga progresivamente debido a la alta resistencia vascular pulmonar y fallará <sup>7,8</sup>.

Los tratamientos para la HAP, que se utilizan en estos pacientes son diuréticos tipos asa, sildenafil, Bosentan y epoprostenol, y los bloqueadores de los canales de calcio <sup>9</sup>, y antagonista de receptores de endotelina, que ha mostrado según muchos estudios la mejoría clínica y en la calidad de vida de estos pacientes<sup>9</sup>.

## MARCO TEÓRICO

Los niños con síndrome de Down (SD) tienen un mayor riesgo de desarrollar hipertensión pulmonar (HAP) debido a múltiples factores <sup>10</sup>. La cardiopatía congénita con persistencia de comunicación de izquierda a derecha <sup>11</sup>. La obstrucción de la vía aérea superior crónica <sup>12</sup>. El crecimiento anormal de la vasculatura pulmonar <sup>13</sup>. hipoventilación alveolar <sup>14</sup>, el daño tisular pulmonar <sup>15</sup>. infecciones pulmonares recurrentes y un número reducido de alvéolos que agravan la enfermedad vascular pulmonar (EVP).

La hipertensión pulmonar se refiere al aumento de la resistencia vascular pulmonar (RVP) a nivel de la arteriola pulmonar, que provoca una progresiva sobrecarga y posterior disfunción del ventrículo derecho, y que en etapas finales lleva a la insuficiencia cardiaca derecha. Se define a través del cateterismo cardiaco derecho como un aumento de la presión media en la arteria pulmonar (PAPm) > 25 mmHg en reposo, en presencia de una presión capilar pulmonar (PCP) normal y un índice de resistencias vasculares pulmonares (IRVP) > 3 unidades Wood (UW/m<sup>2</sup>)<sup>5</sup> y permitirá además confirmar los hallazgos hemodinámicos, incluyendo la prueba de vasorreactividad y excluyendo los defectos anatómicos del corazón que pueden contribuir al desarrollo de la hipertensión arterial pulmonar <sup>6</sup>. Otro estudio es el ecocardiograma que valora la medición de la PSVD (presión sistólica del ventrículo derecho) si esta es mayor de 35 mmhg<sup>6</sup>

La clasificación de la hipertensión pulmonar, según el V encuentro mundial de Niza 2013, se ha complementado y perfeccionado la clasificación de HAP estratificando en 5 grupos llamados de la OMS, las cuales el síndrome de Down se encuentra en el primer grupo, asociados a todos los factores que hacen que se encuentre en los cinco grupos.<sup>15</sup>

### **Factores que contribuyen a la hipertensión arterial pulmonar en el síndrome de Down**

#### **Cardiopatía congénita**

La cardiopatía congénita más frecuente es la comunicación interventricular, mientras que en Europa y en los países anglosajones el defecto del tabique auriculoventricular tiene una incidencia de 40 a 70%. Los defectos completos del tabique auriculoventricular comprenden una serie de malformaciones caracterizadas por varios grados de desarrollo

incompleto de la porción inferior del tabique auricular, de la porción de entrada del septo interventricular y de las válvulas auriculoventriculares. Estas alteraciones conllevan cortocircuitos importantes auriculares y ventriculares, así como una notable desproporción entre los tractos de entrada y salida de cada ventrículo. Debido a esto es frecuente encontrar insuficiencia de la válvula auriculoventricular y obstrucción al tracto de salida del ventrículo izquierdo. Se han descrito diferentes defectos completos del tabique auriculoventricular (tipos A, B y C) según la morfología y tipo de inserción tendinosa del componente anterior de la válvula auriculoventricular.

Durante el primer año de vida, los pacientes con cortocircuito izquierda-derecha importante o insuficiencia severa de la válvula auriculoventricular presentan insuficiencia cardíaca, infecciones respiratorias frecuentes y retraso en el crecimiento. El cortocircuito favorece la dilatación y disfunción de las cavidades derechas con aparición de arritmias, y el hiperflujo pulmonar condiciona el desarrollo de hipertensión pulmonar. La reparación biventricular completa en los pacientes con síndrome de Down y defecto auriculoventricular completo ha demostrado producir los mismos beneficios sin aumentar el riesgo operatorio que en pacientes con normalidad cromosómica, mejorando el pronóstico a largo plazo. De ahí la importancia de un diagnóstico y tratamiento precoz, ya que la reparación tardía conlleva mayor riesgo de desarrollo de hipertensión pulmonar y reduce la supervivencia hasta 58%.<sup>16</sup>

### **Problemas vasculares pulmonares**

El sistema vascular de los niños con síndrome de Down demuestra vulnerabilidad que se puede manifestar en forma de hipertensión pulmonar, edema pulmonar, o hemorragia pulmonar. Algunos, aunque no todos, de los estudios publicados identifican al síndrome de Down como un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad vascular pulmonar (Suzuki et al., 2000; Malec et al., 1999; Vázquez-Antona et al., 2006; Kawai et al., 1995).

Los niños con síndrome de Down que tienen un aumento del flujo sanguíneo pulmonar a causa de un shunt intracardiaco de corazón derecho a izquierdo pueden tener un desarrollo precoz de **hipertensión de la arteria pulmonar** (HAP). Existe una amplia variabilidad clínica porque algunos niños con síndrome de Down con cardiopatía congénita mueren de HAP en los primeros meses de vida, mientras que otros con síndrome de Down toleran importantes shunts durante años antes de someterse a la

reparación quirúrgica. La HAP también se desarrolla en los niños con síndrome de Down más fácilmente por causa de la hipoxia derivada del SAHOS(síndrome de apnea o hipoapnea del sueño) o de la enfermedad pulmonar crónica (Marcus et al., 1991; Levine y Simpser, 1982; Loughlin et al., 1981; Hultcrantz y Svanholm, 1991).

Esto se reconoce claramente incluso en los niños con síndrome de Down que no tienen cardiopatía congénita, pero cuando está también presente el shunt de corazón derecho a izquierdo, el efecto del incremento de flujo sanguíneo pulmonar aumenta significativamente el riesgo de enfermedad vascular pulmonar. La hipertensión pulmonar aparece con mayor frecuencia en recién nacidos con síndrome de Down, incluso si no hay cardiopatías congénitas, SAHOS o enfermedad pulmonar crónica.<sup>17</sup>

En una revisión de 58 recién nacidos con síndrome de Down se apreció una incidencia mucho mayor de hipertensión pulmonar persistente del recién nacido que en la población general (Cua et al., 2007). Como posibles explicaciones de este hallazgo se ofrecen las anomalías en el desarrollo de la estructura vascular y los polimorfismos genéticos que influyen sobre la oxidación del óxido nítrico y de otros reguladores importantes de la resistencia de los vasos pulmonares. En otra serie, el 17% de los nacidos a término con síndrome de Down admitidos a cuidados intensivos tenían hipertensión pulmonar persistente del recién nacido sin que se apreciara una clara patología del parénquima pulmonar (Shah et al., 2004). Un total de 63% de los bebés con hipertensión arterial pulmonar sin enfermedad pulmonar tampoco tenían una grave cardiopatía congénita. Las causas etiológicas de hipertensión pulmonar persistente del recién nacido para el síndrome de Down incluían la policitemia 35(%), la asfixia (12%), el hemangioendotelioma (65%), y causas desconocidas (47%).<sup>17</sup>

El **edema pulmonar agudo** se desarrolla más rápidamente en los niños con síndrome de Down, una indicación de la fragilidad de la integridad de los capilares pulmonares. Se describe el edema pulmonar más frecuentemente intraoperatoria o postoperatoriamente en niños con SAHOS en relación con el alivio rápido de la obstrucción de la vía respiratoria superior. Los equipos de anestesia y de cirugía han de estar preparados para la posibilidad de que surja un edema pulmonar post-obstrucción como complicación de cualquier problema que exija cirugía, especialmente la tonsilectomía. Se ha presentado al edema pulmonar recurrente no cardiogénico relacionado con la apnea obstructiva repetida, como rasgo presente del SAHOS (Chowdary y Patel, 2001). Parece que los

niños con síndrome de Down tienen mayor riesgo que los que no tienen síndrome de Down para desarrollar edema pulmonar debido a alturas elevadas (Durmowicz, 2001), por lo que las familias de los niños con síndrome de Down han de ser orientados sobre la posibilidad de esta complicación si se ven expuestos a alturas elevadas.<sup>17</sup>

### **Enfermedad del parénquima pulmonar**

La enfermedad difusa del parénquima pulmonar se manifiesta en los niños con síndrome de Down en forma de modificaciones radiográficas crónicas que están asociadas a accidentes del tipo de disnea, tos, estornudo, crepitaciones o hipoxia. Se detecta ocasionalmente de forma incidental en individuos sin síntomas a los que se les practica una radiografía por otras razones. Las anomalías difusas del parénquima pueden desarrollarse como un proceso primario que incluye condiciones del tipo de la hipoplasia pulmonar, linfangiectasia pulmonar, neumonitis intersticial linfoide, y otras enfermedades intersticiales del pulmón. Sin embargo, cuando haya de hacerse una evaluación inicial habrá de centrarse primero en la exclusión de etiologías secundarias, como son la displasia broncopulmonar, la infección y las complicaciones postinfecciosas, la hemosiderosis pulmonar, la enfermedad vascular cardíaca o pulmonar y, en particular, la aspiración crónica. La presencia de una sola o de una combinación de estas etiologías secundarias puede explicar plenamente la observación de la enfermedad difusa del parénquima pulmonar o actuar como factor de contribución a su existencia.<sup>17</sup>

Los resultados de los estudios de autopsia que comparan los pulmones de individuos con síndrome de Down con los de los que no lo tienen (Cooney et al., 1988; González et al., 1991) demuestran un aumento del tamaño de los alvéolos junto con una disminución del número total de alvéolos y un ensanchamiento de los conductos alveolares, lo que sugiere que hay una alveolarización inadecuada de las unidades pulmonares terminales, distales a los bronquiolos respiratorios. El número de alvéolos oscilaba entre el 58% y el 83% del número previsto, con independencia de la presencia de cardiopatías congénitas. No se ven problemas de desarrollo pulmonar en los fetos con síndrome de Down, sino que aparecen durante el periodo de crecimiento alveolar temprano post-natal, y parece que permanecen estables después a lo largo de la vida (González et al., 1991). Los estudios realizados posteriormente para confirmar estos hallazgos consisten en grupos de muy pequeño tamaño e incluyen muchos pacientes con un amplio espectro de situaciones de comorbilidad y de intervenciones, por lo que las conclusiones resultan problemáticas. Más

recientemente, el estudio de investigación en cooperación CHILD (Children with Interstitial Lung Disease) propuso una nueva clasificación de enfermedad pulmonar difusa pediátrica llamada “anomalías de crecimiento que reflejan una alveolarización deficiente”, que incluye a los niños con síndrome de Down. Es probable que, a partir de la colaboración de CHILD, aparezcan más datos sobre las anomalías del desarrollo pulmonar en los niños con síndrome de Down (Deutsch et al., 2007).<sup>17</sup>

### **Alteraciones de la respiración durante el sueño y complicaciones asociadas**

Las alteraciones de la respiración durante el sueño son los trastornos respiratorios más frecuentes que afectan a los niños con síndrome de Down. Su prevalencia iguala a la de los trastornos cardíacos, auditivos y visuales juntos en el síndrome de Down y excede con mucho a la del hipotiroidismo (15%) clásicamente vinculado al síndrome de Down. El SAHOS afecta a los niños con síndrome de Down de todas las edades, con una prevalencia que oscila entre el 30 y el 75% si se compara con el 2% de la población pediátrica general (Marcus et al., 1991; Shott et al., 2006; Fitzgerald et al., 2007; de Jong et al., 1997). Puesto que los niños con síndrome de Down se ven frecuentemente afectados por factores visuales, auditivos y de otra naturaleza que ejerce su impacto sobre el desarrollo conductual y neurocognitivo, resulta particularmente importante identificar si hay un SAHOS coexistente. Se vio que casi todos los niños con síndrome de Down que roncan (97%) tenían SAHOS confirmada por polisomnografía, aunque el 91% tenía un índice de masa corporal normal (Fitzgerald et al., 2007). Sin embargo, al igual que ocurre con las personas que no tienen síndrome de Down, el aumento del índice de masa corporal se acompaña de mayor riesgo de SAHOS en los que tienen síndrome de Down. Esto tiene especial importancia ya que hay una mayor prevalencia de obesidad en las personas con síndrome de Down. La gravedad del SAHOS es variable pero en las series publicadas, muchos de los niños cumplen los criterios propios del SAHOS moderada a grave (índice de apnea-hipopnea > 5) (Shott et al., 2006; Fitzgerald et al., 2007).<sup>17</sup>

El examen por fibra óptica y las exploraciones de imagen por resonancia magnética (MRI) de las vías respiratorias superiores han perfilado un conjunto de características estructurales y dinámicas que predisponen a los niños con síndrome de Down a desarrollar SAHOS. Éstas comprenden el tamaño pequeño de la parte media e inferior del esqueleto facial, el estrechamiento de las vías aéreas nasales, la micrognatia,

el aumento de la colapsabilidad de las vías orofaríngea e hipofaríngea, y el agrandamiento relativo de la lengua (de Jong et al., 1997; Uong et al., 2001; Donnelly et al., 2004; Guimaraes et al., 2008). Es conflictiva la información que existe sobre el tamaño y las consecuencias fisiológicas del adenoides y las amígdalas en los niños con síndrome de Down. Los estudios no han demostrado de forma convincente que los niños con síndrome de Down tengan mayor riesgo de presentar hipertrofia adenoamigdal, pero se ha descrito que el desplazamiento de las amígdalas hacia la línea media contribuye al SAHOS (Shott et al., 2006). Un estudio en el que se utilizó resonancia magnética mostró reducción del tamaño medio amigdal en comparación con sujetos controles (Uong et al., 2001). Aunque la adenoamigdalectomía mejora las alteraciones respiratorias durante el sueño, es frecuente que quede una SAHOS residual (Shott et al., 2006; Uong et al., 2001; Donnelly et al., 2004), debido a la permanencia de problemas estructurales o funcionales de las vías respiratorias. Por consiguiente, se recomienda reevaluar el SAHOS tras la adenoamigdalectomía mediante un polisomnografía. En los niños con síndrome de Down aparecen con mayor frecuencia complicaciones postoperatorias inmediatas como son la apnea, la hipoxemia y el edema pulmonar postobstrutivo (Goldstein et al. 1998).<sup>17</sup>

Debido a la frecuencia extremadamente alta de SAHOS en los niños con síndrome de Down, la Academia Americana de Pediatría (2001) recomienda que, ya en el primer año, los responsables “analicen los síntomas relacionados con la apnea obstructiva del sueño como son los ronquidos, el sueño intranquilo y las posturas durante el sueño” y “consulten con un especialista si se juzga apropiado”. Es algo problemático el rastreo basado en las observaciones de los padres, porque los padres de los niños con síndrome de Down subestiman de forma importante la presencia y la gravedad de los trastornos del sueño de sus hijos (Marcus et al., 1991; Shott et al., 2006). En un estudio prospectivo, el 69% de los padres de niños con síndrome de Down no identificó problema alguno, a pesar de que el 54% de esos niños mostraron resultados polisomnográficos anormales (Fitzgerald et al., 2007). Incluso instrumentos de validación del SAHOS tienen poca sensibilidad en el síndrome de Down (Marcus et al., 1991; Shott et al., 2006).<sup>17</sup>

Como ya se ha mencionado la hipoxia intermitente crónica y la acidosis respiratoria debida al SAHOS provocan con más facilidad hipertensión pulmonar y cor pulmonale en pacientes con síndrome de Down. Aunque el tratamiento del SAHOS revierte la hipertensión pulmonar de forma parcial o completa en algunos niños con síndrome de

Down, otros entran en una morbilidad cardiovascular permanente (Kawai et al., 1995). En resumen, las alteraciones respiratorias relacionadas con el sueño en los niños con síndrome de Down son excepcionalmente frecuentes y, como ocurre con los demás niños, se detectan mal con una simple historia clínica. Es de causa multifactorial y, por tanto, responde de forma incompleta a los enfoques habituales de tratamiento. Por este motivo, en los niños con síndrome de Down están justificados el gasto y las molestias que suponen realizar el seguimiento polisomnográfico en una pediátrica de sueño.<sup>17</sup>

### **Anomalías de las vías respiratorias**

Múltiples autores han descrito todo un conjunto de anomalías de las vías respiratorias superiores que son características del síndrome de Down (Shott et al., 2006; Fitzgerald et al., 2007; de Jong et al., 1997; Uong et al., 2001; Guimaraes et al., 2008; de Miguel-Díez et al., 2002; Kanamori et al., 2000; Shott, 2006; Jacobs et al., 1996; Miller et al., 1990). Son también frecuentes las anomalías de las vías respiratorias inferiores, como la traqueobroncomalacia, la estenosis subglótica o la estenosis traqueal, que aparecen en aproximadamente el 25% de los niños con síndrome de Down (Kanamori et al., 2000; Shott, 2006; Miller et al., 1990). Y, además, con frecuencia estos niños muestran problemas comórbidos como son el aumento de las secreciones orofaríngeas, la hipotonía y, en niños mayores, la obesidad. Tales problemas estructurales y funcionales les predisponen a presentar obstrucción crónica de las grandes vías respiratorias (Marcus et al., 1991). Puesto que los niños que presentan anomalías traqueales pueden tener tos, sibilancias o respiración ruidosa de forma crónica, cualquiera de estos problemas pueden ser falsamente diagnosticados como infección recurrente, asma, o laringomalacia.

Se considera que la estenosis subglótica es más frecuente en los pacientes con síndrome de Down, pero no está clara su prevalencia real, con informes conflictivos en la literatura (de Jong et al., 1997; de Miguel-Díez et al., 2002; Kanamori et al., 2000; Shott, 2006; Jacobs et al., 1996; Miller et al., 1990; Shott, 2000). Miller et al. (1990) apreciaron que el 4% de la cirugía de reconstrucción laringotraqueal en su institución tenía lugar en niños con síndrome de Down. Puesto que la incidencia de síndrome de Down es de 1 por 600 nacimientos vivos, los autores concluyeron que había un aumento en la incidencia de estenosis subglótica en el síndrome de Down. No queda claro si la causa de este incremento es congénita o adquirida. Es más posible que se desarrolle en los niños con síndrome de Down después de una intubación porque es fácil equivocarse al elegir un

tubo endotraqueal de un tamaño superior al que corresponde a unas vías respiratorias que son más pequeñas en los pacientes con síndrome de Down (de Jong et al., 1997; Shott, 2000, 2006). En un estudio prospectivo se evaluó el tamaño del tubo endotraqueal durante la intubación por problemas quirúrgicos en 42 niños con síndrome de Down y en 32 controles, en los que no había historia de estridor o intubación anterior. Los niños con síndrome de Down requirieron un tubo endotraqueal de un tamaño 2 a 3 escalas más pequeñas que los controles de la misma edad, siendo el diámetro traqueal medido mediante imagen resonancia magnética más pequeño en los pacientes con síndrome de Down que en los controles (Shott, 2000).<sup>17</sup>

A menudo no se tiene en cuenta la naturaleza multifactorial de la obstrucción de las vías respiratorias en los niños con síndrome de Down y eso puede plantear problemas diagnósticos y terapéuticos. En una revisión, 71 de 518 niños con síndrome de Down (14%) vistos en un periodo de 5 años tenían obstrucción de las vías respiratorias superiores (Jacobs et al., 1996). De ellos, el 40% (30 de los 71) tenían hipertrofia de amígdalas y adenoides. El 50% de los pacientes con hipertrofia amigdaloadenoide (15 de los 30) tenían además otros problemas compatibles con la obstrucción de vías respiratorias superiores. Los 39 pacientes con los síntomas más graves fueron analizados mediante faringolaringoscopia y broncoscopio. Se detectaron lesiones obstructivas múltiples en el 38% (15/39) de las broncoscopias, siendo la anomalía más frecuente de las vías respiratorias bajas la traqueobroncomalacia, que fue detectada en el 59% (23/39). Otros hallazgos fueron la laringomalacia (28%), la macroglosia (26%), la estenosis subglótica (23%) y la estenosis traqueal congénita (5%). Cinco pacientes requirieron traqueostomía debido a la obstrucción persistente de las vías respiratorias superiores. Con mayor probabilidad, los niños con síntomas más graves eran más pequeños, mostraban más de un sitio de obstrucción de las vías, y era menos probable que se resolviera su problema de forma completa después de la cirugía de las vías. El 24% de los pacientes que fueron sometidos a intervención quirúrgica por causa de la obstrucción respiratoria mostraron síntomas residuales moderados o graves después de la operación. Aproximadamente el 50% de los pacientes con obstrucción de vías respiratorias superiores mostraron hipertensión pulmonar objetivada mediante ecocardiograma o cateterismo cardíaco. La hipertensión mejoró tras la cirugía de las vías respiratorias en todos los niños salvo en 4 (91%). Este resultado demuestra la implicación de la

obstrucción de las vías respiratorias superiores como importante factor causante de la hipertensión pulmonar en los niños con síndrome de Down.<sup>17</sup>

## **Asma**

Dos estudios australianos, uno que examinaba informes de pacientes ambulatorios sobre asma (Selikovitz, 1992) y el segundo que investigaba las admisiones hospitalarias a causa del asma (Hilton et al., 1999), hallaron tasas significativamente menores en pacientes con síndrome de Down que en el resto de la población. Ninguno de los niños fue clasificado como asmático grave, y sólo en una pequeña minoría de niños con síndrome de Down el asma fue la razón fundamental de admisión hospitalaria.

En contraste con el asma, el síndrome de Down fue identificado como el factor independiente de riesgo para la bronquiolitis grave por virus respiratorio sincitial (VRS) en un grupo extenso de niños con síndrome de Down observados de forma prospectiva desde el nacimiento hasta los 2 años de edad (Bloemers et al., 2007). Curiosamente, la infección por VRS no elevó el riesgo de silbidos o sibilancias recurrentes en los niños con síndrome de Down, si bien estos mostraron una incidencia mayor de sibilancias recurrentes incluso si no tenían infección previa de VRS (Bloemers et al., 2010a). Es decir, aunque los niños con síndrome de Down puedan verse afectados por el asma, los pocos datos publicados sugieren que su riesgo no es mayor e incluso puede ser menos a pesar de que tengan frecuentes silbidos recurrentes. Esto subraya la necesidad de considerar razones alternativas en los niños con síndrome de Down para explicar las sibilancias, como pueden ser las anomalías anatómicas (p. ej., traqueomalacia) o la aspiración crónica.<sup>17</sup>

## **Infección, compromiso inmune y otros problemas respiratorios**

Los niños con trisomía 21 tienen mayor riesgo de sufrir infecciones respiratorias que los demás niños, y mayor probabilidad de que el curso de su enfermedad sea más grave e incluso mueran por causas respiratorias. Como causas de admisión hospitalaria, las cardiopatías congénitas supusieron sólo la mitad de las enfermedades respiratorias (44/197 vs. 83/197) (Hilton et al., 1999). En el subgrupo de pacientes con síndrome de Down que fueron sometidos a cirugía, el riesgo de infección respiratoria fue unas 3 veces mayor que en los niños con síndrome de Down que no fueron sometido a cirugía. El

síndrome de Down con cardiopatía o problemas gastrointestinales asociados supuso un factor de riesgo de admisión por problemas respiratorios, con independencia de que hubiera cirugía de por medio. En una serie de pacientes con síndrome de Down, la patología respiratoria fue la razón de más de la mitad de las admisiones no quirúrgicas. La infección respiratoria fue causa del 80% de las admisiones hospitalarias y el 78 % de las admisiones en las unidades de terapia intensiva (Hilton et al., 1999). La neumonía fue el problema respiratorio más común como entidad única, contribuyendo al 18% de todas las hospitalizaciones y al 43% de las admisiones en las unidades de terapia intensiva de niños con síndrome de Down. En las personas con trisomía 21, los problemas respiratorios, con independencia del asma, fueron más graves, provocaron estancias más largas y costaron 2 a 3 veces más por admisión.<sup>17</sup>

La fisiopatología que subyace a este incremento del riesgo de enfermedad respiratoria en los niños con síndrome de Down permanece incierta, si bien se han identificado un conjunto de problemas inmunitarios (Bloemers et al., 2010c). Varios estudios han mostrado anomalías en los niveles de inmunoglobulinas (Ig) en el síndrome de Down, siendo el déficit en la subclase IgG4 un hallazgo más frecuente en los pacientes con infecciones recurrentes (Loh et al., 1990; Chaushu et al., 2002, 2003). Algunos autores proponen que el descenso de IgA e IgG salivares contribuye a las infecciones respiratorias recurrentes en el síndrome de Down (Chaushu et al., 2002, 2003). Se ha comprobado también la existencia de reducciones en los marcadores linfocíticos y en las respuestas a la estimulación mitógena en los pacientes con síndrome de Down (Mahmoud et al., 2005), incluso en etapas tempranas del periodo prenatal (Zizka et al., 2006). Incluso niños sanos con síndrome de Down muestran alteraciones en la maduración de los linfocitos T (Guazzorotti et al., 2009). Se comprobó en un estudio reciente que los niños con síndrome de Down mostraban un número significativamente más bajo de leucocitos totales, linfocitos y monocitos, pero un nivel 1,5 veces mayor de monocitos proinflamatorios en comparación con la población control (Bloemers et al., 2010). Igualmente se ha demostrado la presencia de otras anomalías inmunitarias en el síndrome de Down, como son la reducción de las propiedades de adhesión de los neutrófilos (Rascón Trincado et al., 1988), la deficiencia en lectina (Nisihara et al., 2010) y el aumento de la apoptosis temprana de linfocitos (Elsayed y Elsayed, 1996).<sup>17</sup>

Una causa de síntomas respiratorios recurrentes frecuentemente reconocida en los pacientes con síndrome de Down es la aspiración crónica. Los niños con síndrome de

Down tienden a tener disfagia por causa del retraso en el desarrollo de la función motora oral y de las anomalías estructurales de las vías respiratorias orofaríngeas, incluido el agrandamiento relativo de la lengua. Si no se trata la aspiración crónica puede ocasionar sibilancias, neumonías, tos crónica, e imágenes radiográficas de infiltrados intersticiales y bronquiectasias. La aspiración se encuentra presente frecuentemente aun cuando no aparezcan síntomas relacionados con la alimentación (Frazier y Friedman, 1996), por lo que en todo niño con síndrome de Down con síntomas respiratorios recurrentes debería tenerse presente la evaluación de la deglución, y la deglución de papilla de bario modificada.<sup>17</sup>

### **Hipotiroidismo**

Tanto el hipertiroidismo e hipotiroidismo producen cambios en la contractilidad cardíaca, el consumo de oxígeno del miocardio, el gasto cardíaco, la presión arterial, y la resistencia vascular sistémica o pulmonar. En casi todos los casos estos cambios cardiovasculares son reversibles cuando se reconoce y trata la enfermedad subyacente de la tiroides. La hipertensión pulmonar (HAP) se ha asociado con la disfunción de la tiroides, pero principalmente con hipertiroidismo. La gran mayoría de los pacientes con esta forma de HAP son generalmente mayores con bocio multinodular tóxico. Los datos actualmente disponibles sugieren una influencia directa de la hormona tiroidea en la vasculatura pulmonar. Los posibles mecanismos incluyen: 1) aumento de la sensibilidad de catecolaminas, causando vasoconstricción pulmonar, una reducción de la distensibilidad vascular pulmonar y un incremento en la resistencia vascular; 2) el aumento del metabolismo de sustancias vasodilatadoras pulmonares intrínsecos (prostaciclina, el óxido nítrico); 3) disminución o alteración del metabolismo de vasoconstrictores (serotonina, endotelina 1 y tromboxano). En algunos casos (enfermedad grave y la enfermedad de Hashimoto) y un proceso autoinmune que induce daño endotelial puede desempeñar un papel clave. Los estudios futuros deberían centrarse en el descubrimiento de la superposición inmunogenética entre las enfermedades autoinmunes de la tiroides y HAP: alelos comunes antígeno leucocitario humano, loci de susceptibilidad y así sucesivamente. Tal comprensión de los factores genéticos e inmunológicos en última instancia puede conducir a nuevos enfoques eficaces en el tratamiento de la HAP. En la actualidad, las pruebas de función tiroidea deben ser consideradas en la investigación de todos los pacientes con HAP.<sup>18</sup>

## **Diagnóstico de la hipertensión arterial pulmonar**

**Ecocardiografía:** Es la herramienta de mayor utilidad en la sospecha, o screening de Hipertensión pulmonar, cabe destacar que es dependiente de la experiencia del operador y de la presencia de reflujo tricuspídeo. En la actualidad es una herramienta ampliamente disponible, siendo su sensibilidad y especificidad del 69% y 94% respectivamente, en el diagnóstico de HAP, lo que implica que en un porcentaje de pacientes se puede subestimar o sobreestimar la PAPm. Por otro lado, la ecocardiografía nos permitirá descartar o confirmar patologías cardíacas, así como cardiopatías congénitas que evolucionan con hipertensión arterial pulmonar y la insuficiencia cardíaca por enfermedades del músculo cardíaco, valvular, o isquémicas <sup>15</sup>

Los hallazgos sugerentes de HAP son los siguientes: 1.- PAPS mayor 50 mmHg, 2.- PAPS entre 36-50 mmHg con cavidades derechas dilatadas o signos de insuficiencia ventricular derecha, asociado o no a derrame pericardio.<sup>15</sup>

### **Cateterismo cardíaco derecho (CCD)**

En la actualidad existe consenso que es fundamental efectuar un cateterismo cardíaco derecho mediante catéter de Swan Ganz para confirmar el diagnóstico, evaluar la respuesta vasodilatadora, que da cuenta de la reactividad vascular del territorio vascular y susceptible de responder a terapia con bloqueadores del calcio <sup>6,15</sup>.

Los procedimientos del cateterismo cardíaco derecho tienen bajos índices demorbilidad (1,1%) y mortalidad (0,055%) cuando se llevan a cabo en centros especializados. Las variables que hay que registrar son: Presión arterial pulmonar (sistólica, diastólica y media), presión en la aurícula derecha, presión de enclavamiento pulmonar (PEP) y presión del ventrículo derecho (VD). De ser posible, el gasto cardíaco debe medirse por triplicado por termodilución o por el método de Fick (obligatorio cuando hay cortocircuitos sistémicos pulmonares). Así mismo deberían determinarse las saturaciones de oxígeno de la vena cava superior, la arteria pulmonar y la sangre arterial sistémica y calcular las resistencias vasculares pulmonares. <sup>6,15</sup>

## **Tratamiento**

### **Diuréticos**

La insuficiencia cardiaca derecha descompensada produce retención de líquidos, un aumento en la presión venosa central, congestión hepática, ascitis y edema periférico. Aunque no hay ningún ensayo controlado con distribución aleatoria de diuréticos en la hipertensión arterial pulmonar (HAP), la experiencia clínica revela claros beneficios sintomáticos en pacientes con sobrecarga de fluidos tratados con esta terapia. La elección y la dosis de la terapia diurética debe hacerla el médico de HAP. La adición de antagonistas de la aldosterona debería tenerse en cuenta. Es importante observar la función renal y la bioquímica sanguínea en los pacientes para evitar la hipopotasemia y los efectos de la disminución del volumen intravascular que llevan a la insuficiencia prerrenal.<sup>9, 15,24</sup>

### **Oxígeno**

Aunque se ha demostrado que la administración de O<sub>2</sub> reduce la resistencia vascular pulmonar (RVP) en los pacientes con HAP, no hay datos aleatorizados que indiquen que una terapia de O<sub>2</sub> a largo plazo resulta beneficiosa. La mayoría de los pacientes con HAP, excepto aquellos con cardiopatía congénita y cortocircuitos pulmonares sistémicos, tienen un menor grado de hipoxemia arterial en reposo a menos que tengan un foramen oval persistente.<sup>9, 15,24</sup>

### **Terapia específica de fármacos**

#### **Bloqueadores de los canales de calcio (BBC)**

Desde hace tiempo se sabe que la hipertrofia, la hiperplasia y la vasoconstricción de las células de músculo liso contribuyen a la patogénesis de la hipertensión arterial pulmonar idiopática (HAPI). Esto llevó desde mediados de los años ochenta, al uso de los vasodilatadores, principalmente de los BBC. Cada vez es más conocido el hecho de que sólo un pequeño número de pacientes con hipertensión arterial pulmonar idiopática que muestran una respuesta favorable a la prueba aguda de vasoreactividad en el momento del cateterismo cardiaco derecho, se benefician con los BBC.

Los BCC predominantemente utilizados en los estudios conocidos han sido el nifedipino, el diltiazem y el amlodipino, con un énfasis especial en los dos primeros. La elección de BCC se basa en la frecuencia cardíaca del paciente en la situación basal, con bradicardia relativa que favorece el nifedipino y taquicardia relativa que favorece el diltiazem.<sup>9, 15,24</sup>

## **Prostanoides**

La prostaciclina está producida predominantemente por las células endoteliales e induce una vasodilatación potente de todos los lechos vasculares. Este compuesto es el inhibidor endógeno más potente del agregado de plaquetas y también parece tener actividades citoprotectora y antiproliferativa. La desregulación de las vías metabólicas de la prostaciclina se ha demostrado en pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP), como se comprueba por la reducción de la expresión de la prostaciclina sintetasa en las arterias pulmonares y de los metabolitos urinarios de la prostaciclina.<sup>9, 15,2</sup>

## **Antagonistas del receptor de la endotelina**

La activación del sistema de la endotelina ha quedado demostrada en el plasma y en el tejido pulmonar de los pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP). Aunque no está claro si los aumentos de las concentraciones plasmáticas de la endotelina 1, son una causa o una consecuencia de la HAP, estos datos respaldan un papel predominante del sistema de la endotelina en la patogénesis de la hipertensión arterial pulmonar (HAP). La endotelina 1 tiene efectos vasoconstrictores y mitogénicos uniéndose a dos isoformas de receptores diferentes en las células de músculo liso vascular pulmonar, los receptores de la endotelina A y de la endotelina B. Los receptores de la endotelina B también están en las células endoteliales, y su activación produce la liberación de sustancias vasodilatadoras y antiproliferativas, como el óxido nítrico (NO) y la prostaciclina, que pueden compensar los efectos perjudiciales de la endotelina 1.<sup>9, 15,24</sup>

## **Inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5**

La inhibición de la fosfodiesterasa tipo 5, enzima que degrada el GMPc, resulta en vasodilatación a través de la vía del óxido nítrico (NO)/GMPc en sitios que expresan esta enzima. Puesto que la vasculatura pulmonar contiene cantidades sustanciales de fosfodiesterasa tipo 5, se ha investigado el beneficio clínico potencial de ésta en la hipertensión arterial pulmonar (HAP). Además, los inhibidores de fosfodiesterasa tipo 5

tienen efectos antiproliferativos. Los tres inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 aprobados para el tratamiento de la disfunción eréctil, el sildenafil, el tadalafilo y el vardenafilo, producen vasodilatación pulmonar importante, con los efectos máximos observados transcurridos 60, 75-90 y 40-45 min, respectivamente.<sup>9, 15, 24</sup>

### **Compuestos experimentales y estrategias médicas alternativas**

A pesar de los avances en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP), la limitación funcional y la supervivencia de estos pacientes continúan siendo insatisfactorias. Por estos motivos, se investigan estrategias terapéuticas adicionales orientadas a los diversos cambios patobiológicos para mejorar los síntomas y los pronósticos más en profundidad. En la actualidad se están llevando a cabo las fases I y II de los estudios con los siguientes compuestos: estimuladores y activadores no independientes del GMPc, inhalado de péptido intestinal vasoactivo, antagonistas del receptor de prostaciclina no prostanoïdes, antagonista dual tisular de los receptores de endotelina, inhibidores de la tirosinasa (inhibidores del factor de crecimiento plaquetario) y antagonistas de la serotonina.<sup>9, 15, 24</sup>

### **Terapia de combinación**

El término terapia de combinación describe el uso simultáneo de más de una clase de fármacos específicos para la hipertensión arterial pulmonar (HAP), porejemplo, inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5, prostanoïdes y sustancias nuevas. La terapia de combinación se ha convertido en un estándar de cuidado en muchos centros de HAP, aunque aún no se ha estudiado ampliamente la seguridad ni la eficacia a largo plazo. Numerosas series de casos han indicado que varias combinaciones de fármacos parecen ser seguras y efectivas<sup>9, 15, 24</sup>

En una de las series, un uso escalonado de la terapia de combinación, conforme a los objetivos del tratamiento predefinido, conllevó una mejora en el resultado en comparación con un grupo histórico de control.

## **Trasplante**

El advenimiento de una terapia específica de enfermedad para la hipertensión arterial pulmonar (HAP) grave ha reducido la remisión de pacientes para programas de trasplante pulmonar. Los resultados a largo plazo de los pacientes médicamente tratados continúan siendo inciertos y el trasplante debería permanecer como una opción importante para aquellos en que fracasa dicha terapia. Los estudios indican que hasta el 25% de los pacientes con hipertensión arterial pulmonar idiopática (HAPI) pueden fracasar al mejorar en la terapia específica de enfermedad y el pronóstico de los pacientes que continúan en la clase funcional (CF) III o IV de la OMS es malo<sup>9, 15,24</sup>

## ANTECEDENTES

El síndrome de Down (SD) fue descubierto en 1846 por Edouard Seguin, pero fue el oftalmólogo Dr. John Langdon Haydon Down que presentó el documento "Observaciones sobre la composición étnica de clasificación de los idiotas" en una conferencia en 1862. Se refirió al síndrome como "mongolismo", debido a los rasgos faciales mongoloides al parecer de los que tenían el síndrome. Mucho más tarde, en 1959, Lejeune, descubrió que el síndrome se asoció con una trisomía en el cromosoma 21.

La Organización Mundial de la Salud, en última instancia dio su nombre oficial del síndrome de Down en 1965. El síndrome de Down está fuertemente asociado con la hipertensión arterial pulmonar (HAP), aunque, curiosamente, la arteriosclerosis sistémica es poco frecuente entre los individuos con síndrome de Down. <sup>19</sup>

La prevalencia del síndrome de Down es de aproximadamente 1 en cada 670-700 niños <sup>19</sup> en estudio colaborativo latinoamericano de malformaciones congénitas; en Latinoamérica nacen 18 niños con síndrome de Down por cada 10, 000 nacidos vivos. <sup>20</sup> La prevalencia en México del síndrome de Down con una tasa de registro de 11.37 por cada 10, 000 nacidos vivos, que equivale a 1 caso por cada 650 nacimientos. <sup>21</sup>

Vázquez Antona y cols (2006) en su estudio, hipertensión arterial pulmonar en niños con síndrome de Down y cardiopatía congénita: ¿Es realmente más severa?, Cuyo objetivo fue Comparar el comportamiento hemodinámico, la severidad y reversibilidad de la hipertensión arterial pulmonar en pacientes con síndrome de Down y cardiopatía congénita. Encontró que el diagnóstico más frecuente fue comunicación interventricular para el grupo control y de canal atrioventricular común para el grupo Down. La presión pulmonar sistólica y media de la arteria pulmonar tuvieron valores muy similares en ambos grupos, con un promedio de  $84.87 \pm 13.16$  mm Hg para la presión sistólica en el grupo Down, y de  $84.21 \pm 22.05$  mm Hg para el grupo control. Posteriormente a la aplicación de oxígeno existió una tendencia de incremento en la relación entre gasto pulmonar y sistémico con la caída de las resistencias vasculares pulmonares en ambos grupos, siendo más importante en el grupo control. Durante la valoración mediante angiografía pulmonar en cuña magnificada, no se observaron diferencias significativas en la valoración cuantitativa de ambos grupos, ni posterior a la angiografía con oxígeno. <sup>22</sup>

Palenzuela López, Herminia y cols (2008) en su trabajo titulado; Síndrome de Down y cardiopatías congénitas con hipertensión pulmonar severa. Resultados quirúrgicos. El objetivo fue obtener mayor información sobre la evolución posterior a la cirugía cardíaca de los pacientes con Síndrome de Down y cardiopatías congénitas asociadas a hipertensión pulmonar de rango hemodinámico severo. Las cardiopatías que presentaron fueron el defecto de septación auriculoventricular para un 60% y la comunicación Interventricular con un 40%. La edad quirúrgica promedio fue mayor de un año. La frecuencia de complicaciones relacionadas con la hipertensión pulmonar fue elevada. La mortalidad se comportó como muy elevada (60%) en los casos de defecto de septación auriculoventricular y nula en los pacientes portadores de comunicación interventricular. La evolución tardía de la hipertensión pulmonar aunque requirió tratamiento médico en tres casos de los cuales dos fueron los defectos de septación auriculoventricular por discreta hipertensión pulmonar residual, se presentó como favorable en todos los sobrevivientes a la cirugía <sup>23</sup>

Williams O.W. Realizó un estudio sobre El papel del cateterismo cardíaco en la trisomía 21 y en la hipertensión pulmonar en el 2014, En conclusión, los pacientes con trisomía 21 presentan más riesgo de desarrollar HAP con o sin cardiopatía congénita asociada. La ecocardiografía es una herramienta útil para el cribado y la observación prospectiva; no obstante, se asocia con limitaciones específicas en relación con la cuantificación de la gravedad de la hipertensión pulmonar, los cortocircuitos y la identificación de anomalías cardíacas. Este informe de casos sugiere claramente que los niños con trisomía 21 y con signos de hipertensión pulmonar persistente, especialmente cuando se asocia con insuficiencia cardíaca, pueden beneficiarse del cateterismo cardíaco para documentar mejor la toma de decisiones y mejorar los resultados.<sup>6</sup>

Tsutomu Saji realizó un estudio en Tokio Japón en el 2014; sobre las características clínicas de la hipertensión arterial pulmonar asociado al síndrome de Down, donde describen las causas de las complicaciones cardiopulmonares, factores asociados a la HAP severa en el Down como: cardiopatía congénita, apnea obstructiva del sueño, enfisema secundario a infección por virus sincitial respiratorio, infección recurrente de vías aéreas inferior, peso bajo al nacer, así como factores asociados a la hipoxia.<sup>19</sup>

Banjar realizó un estudio en un centro de atención terciaria-Riad, Arabia Saudita con niños con síndrome de Down con hipertensión pulmonar confirmada (HAP) por

ecocardiograma (Eco) y cateterismo cardíaco durante el período 1998-2008 los resultados con un total de 59 pacientes con síndrome de Down, 34 (58%) masculinos, 25 femeninas (43%). De estos 39 (66%) estaban vivos, 14 (24%) murieron, y 6 (10%) se perdieron durante el seguimiento. La edad al diagnóstico fue de  $3,3 \pm 3,9$  años. Edad en la pérdida del seguimiento  $9 \pm 5,9$  años. Los pacientes con síndrome de Down 46 (78%) tenían defectos cardíacos. 35/46 pts (76%) requirieron reparación cardíaca a la edad de  $2,6 \pm 3,9$  años. 44/59 (75%) tenían HAP en el momento del diagnóstico a la edad de  $3,2 \pm 4$  años. 10 pacientes progresaron a mayor grado de HAP y 9 permanecieron dentro del mismo grado. 33 (56%) 28 (47%) pacientes tenían signos y síntomas de apnea obstructiva del sueño (SAHOS). 45 Pacientes (76%) fueron tratados por síntomas de asma. 35 (59%) para la infección de vías respiratorias. 41 pacientes (69%) requirieron oxígeno domiciliario, durante su seguimiento. 26 (44%) pacientes tenía signos radiológicos de reflujo gastroesofágico. 20 pacientes (34%) tenían problemas neurológicos como parálisis cerebral y convulsiones.

Se encontró que los pacientes con síndrome de Down con defectos cardíacos fueron más propensos a desarrollar la HAP y SAHOS, que los que no tienen defectos cardíacos ( $P = 0,05$ ). Infección de vías respiratorias fue más frecuente en los 39 pacientes con HAP que no recibieron ningún tratamiento en el momento del estudio<sup>24</sup>

King P. Tulloh R. realizaron un estudio de revisión sistemática sobre el manejo de la hipertensión pulmonar en el síndrome de Down, donde concluye que la cirugía cardíaca a los 3-6 meses de edad, reduce la incidencia de la HAP causada por cortocircuito de izquierda a derecha. Las terapias pulmonares específicas tienen como objetivo tratar la causa subyacente y prevenir el desarrollo de HAP irreversible. Las infecciones de las vías respiratorias, incluye el uso de antibióticos de forma profiláctica, corticosteroides inhalados regulares junto con el oxígeno y la fisioterapia. En caso de obstrucción de vía aérea valorar tratamientos como la adenoamigdalectomía o aritenoepiglotoplastia el uso de CPAP en caso de SAHOS y se menciona que las terapias que están disponibles para el tratamiento de la HAP son el oxígeno y el óxido nítrico para fase aguda de HAP. De mantenimiento se encuentra sildenafil (un inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5), Bosentan (antagonista del receptor de endotelina) y epoprostenol, un agonista de la prostaciclina sintética y bloqueadores de los canales de calcio pueden ser utilizados, pero se utilizan solamente en la pequeña proporción.<sup>9</sup>

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El síndrome de Down, causado por la trisomía 21, es la anomalía cromosómica más frecuente, que afecta a uno de cada 600 a 800 nacidos vivos. Aunque el tratamiento de las afectaciones cardíacas es con frecuencia el interés dominante durante el período neonatal, los estudios se han centrado en este tipo de patología, Hay pocos estudios de la HAP asociado a síndrome de Down.

Estudios sugieren que los problemas respiratorios son la causa más frecuente de admisión de los niños con síndrome de Down en un hospital, y la causa principal de la mortalidad infantil <sup>25</sup>. En un grupo de niños con síndrome de Down observados desde el período neonatal hasta los dos años, la enfermedad pulmonar o de las vías respiratorias alcanzó el 42% de las admisiones <sup>26</sup>

Estos niños tienen a menudo múltiples anomalías como son la hipotonía, el retraso en el desarrollo, las anomalías craneofaciales, las anomalías cardíacas, así como reflujo gastroesofágico, que terminan y causan la aparición de enfermedad respiratoria y así mismo contribuyendo a desarrollar Hipertensión arterial pulmonar; por lo que es fundamental mejorar el conocimiento de las manifestaciones clínicas y detectar los factores que contribuyen a HAP asociadas al síndrome de Down, y así prevenir sus complicaciones y mejorar la calidad de vida de estos pacientes, por lo que me planteé la siguiente pregunta de investigación:

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuáles son los factores que contribuyen a la hipertensión arterial pulmonar en los pacientes con síndrome de Down y su intervención en manejo médico de los pacientes, que son referidos al servicio de Neumología del Hospital Infantil de México Federico Gómez, durante el período comprendido de enero 2011 - abril 2016?

## **JUSTIFICACIÓN**

Los pacientes con síndrome de Down tienen un mayor riesgo de hipertensión arterial pulmonar en comparación con la población general. La enfermedad cardíaca es común así como es también la enfermedad obstructiva de las vías respiratorias, ambos pueden llevar al desarrollo de la hipertensión arterial pulmonar (HAP), por ello es importante identificar los factores que contribuyen a la HAP, como son cardiopatía congénita, reflujo gastroesofágico, síndrome de apnea e hipoapnea del sueño, alteraciones neurológicas entre otras, que deben hacerse tempranamente y en forma oportuna por ejemplo la corrección quirúrgica pertinente, y/o implementar el tratamiento médico respectivo, de no ser tratada a tiempo puede tener un curso progresivo e irreversible llegando en algunos casos a desarrollar el síndrome de Eisenmenger con un pronóstico malo de sobrevida y pésima calidad de vida donde las posibilidades de intervenir son mínimas en nuestra realidad y así evitar situaciones clínicas extremas, que redundan en incrementar el sufrimiento humano y los grandes costos económicos para la familia, el sector salud y el gobierno que implican en la hospitalización y manejo de estos pacientes.

## **OBJETIVO GENERAL**

Evaluar los factores de riesgo que contribuyen a la hipertensión arterial pulmonar en el síndrome de Down y su intervención en el manejo médico de los pacientes que son referidos al servicio de Neumología del Hospital Infantil de México Federico Gómez, en el período comprendido de Enero 2011 a Abril 2016.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Caracterizar demográficamente a la población en estudio.
2. Determinar los diferentes grados de hipertensión arterial pulmonar, según estudio ecocardiográfico y cateterismo cardiaco de los pacientes en estudio.
3. Identificar los factores que contribuyen a la hipertensión arterial pulmonar en los pacientes en estudio.
4. Describir el tratamiento utilizado en la Hipertensión arterial pulmonar de los pacientes con síndrome de Down.
5. Mencionar la respuesta al tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar en los pacientes en estudio.

## **METODOLOGÍA**

### **AREA DE ESTUDIO:**

Servicio de Neumología del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

### **TIPO DE ESTUDIO:**

Cohorte: Longitudinal, observacional, retrospectivo

### **POBLACIÓN DE ESTUDIO:**

Pacientes pediátricos con síndrome de Down con diagnóstico de Hipertensión arterial pulmonar.

### **MUESTRA:**

El tamaño de muestra se calculó de acuerdo a lo mencionado en el estudio de Banjar que refiere que el 75% de los niños, con síndrome de Down, tenían HAP, en el momento del diagnóstico a la edad de  $3,2 \pm 4$  años, realizándolo con la fórmula para estimar una proporción con un nivel de confianza de 95%, un  $\alpha$  de 0.05 se obtuvo un tamaño de muestra de  $n$ : 66 pacientes, ajustándolo a las pérdidas del seguimiento con una proporción del 20%, la  $n$  sería 82 pacientes.

### **CONSIDERACIONES ÉTICAS:**

Se solicitó previamente permiso para el estudio a las autoridades del hospital, y los datos obtenidos fueron guardados bajo confidencialidad a fin de evitar la manipulación del mismo, por personas ajenas al estudio.

## **PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Los datos se obtuvieron de los expedientes clínicos y recopilados en una ficha con preguntas abiertas y cerradas elaboradas en base a las variables de estudio. Los datos se almacenaron y se analizaron en el software, estadístico SPSS para Windows versión 19.0.

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

1. Con edad entre 1 mes y 17 años
2. Paciente con síndrome de Down con diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar por ecocardiograma transtorácico y cateterismo cardiaco, realizado en el periodo del Enero 2011- Abril 2016, en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.
3. Pacientes con síndrome de Down, referidos a la unidad de Neumología en el periodo de Enero 2011- Abril 2016, en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

1. Pacientes que no se encuentra el expediente

### **CRITERIOS DE ELIMINACION:**

Paciente que perdieron su seguimiento durante un año, partir del primer año.

## OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA	TIPO DE VARIABLE	INDICADOR
<b>Edad</b>	Tiempo que una persona ha vivido desde el nacimiento	Datos obtenidos en el Expediente clínico	Continua	Cuantitativa continua	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 – 12 meses</li> <li>• 13– 60 meses</li> <li>• 61 – 204 meses</li> <li>• ≥ 204 meses</li> </ul>
<b>Sexo</b>	Clasificación anatómica y cromosómica	Datos obtenidos en el Expediente	Nominal	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Femenino</li> <li>• Masculino</li> </ul>
<b>Edad al diagnóstico</b>	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el diagnóstico de HAP.	Datos obtenidos en el Expediente	continua	Cuantitativa	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 - 3 meses</li> <li>• 4 - 6 meses</li> <li>• 7 - 9 meses</li> <li>• 10 - &lt;12 meses</li> <li>• 1 - 5 años</li> <li>• 6 - 10 años</li> <li>• 11 - 17 años.</li> </ul>
<b>HAP</b>	Es el aumento de la resistencia vascular pulmonar a nivel de la arteriola pulmonar.	Datos obtenidos en el Expediente	Ordinal	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HAP leve</li> <li>• HAP moderada</li> <li>• HAP severa</li> <li>• HAP suprasistémica</li> </ul>
<b>ECO</b>	Prueba diagnóstica que, mediante ultrasonidos, revela la forma, el tamaño y la fuerza del corazón, así la medición de la presión arterial pulmonar	Datos obtenidos en el Expediente	Ordinal	Cuantitativa	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ECO(PSVD)</li> <li>• 35-40 mmHg</li> <li>• 41-60mmHg</li> <li>• Mayor 60mmhg</li> </ul>

<b>Cateterismo cardíaco derecho (CCD)</b>	Procedimiento complejo e invasivo que consiste en la introducción de unos catéteres que se llevan hasta el corazón para valorar la anatomía, función del corazón y medición de la presión arterial pulmonar	Datos obtenidos en el Expediente	Ordinal	Cuantitativa	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PAPm&gt;25mmHg</li> <li>• PCP&lt;15 mmHg.</li> </ul>
<b>Cardiopatía congénita</b>	Anomalía estructural del corazón o de los grandes vasos	Datos obtenidos del expediente clínico	Nominal	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CIA</li> <li>• CIV</li> <li>• PCA</li> <li>• Coartación aórtica</li> <li>• TGA</li> <li>• Canal AV</li> <li>• Tetralogía de Fallot.</li> <li>• Otras</li> </ul>
<b>Comorbilidades</b>	Patologías que acompañan una enfermedad incrementando o empeorando la enfermedad del paciente	Datos obtenidos del expediente clínico	Nominal	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cardiopatías congénitas</li> <li>• Reflujo gastroesofágico</li> <li>• Infecciones respiratorias recurrente.</li> <li>• SAHOS.</li> <li>• Hipotiroidismo</li> <li>• Asma o sibilancias</li> <li>• Alteraciones neurológicas</li> <li>• Prematurez</li> </ul>
<b>Tratamiento</b>	Conjunto de medios de cualquier clase, farmacológicos, quirúrgicos, higiénicos o	Datos obtenidos del expediente clínico	Nominal Ordinal	Cualitativa cuantitativa	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reparación del defecto cardiaco.</li> <li>• Oxígeno domiciliar</li> <li>• Furosemida</li> <li>• Espironolactona</li> <li>• Sildenafil</li> </ul>

	físicos cuya finalidad es la curación o el alivio de los síntomas.				<ul style="list-style-type: none"><li>• Propanolol</li><li>• Bosentan</li><li>• Iloprost</li><li>• Óxido nítrico</li><li>• Funduplicatura</li><li>• Gastrostomía</li><li>• Adenoamigdalectomía</li><li>• Traqueotomía</li><li>• CPAP.</li></ul>
--	--	--	--	--	---

## RESULTADOS

Se realizó en el Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG), el estudio sobre los factores de riesgo que contribuyen a la hipertensión arterial pulmonar en los pacientes con síndrome de Down y su intervención en el manejo médico de los pacientes que son referidos al servicio de Neumología durante el periodo comprendido de Enero 2011 a Abril del 2016. Evaluándose 369 expedientes, de los cuales solo cumplieron los criterios de inclusión 54 expedientes.

### **Datos epidemiológicos de los pacientes ingresados al estudio**

De los pacientes que se refirieron al servicio de Neumología, el 50%(27) eran del sexo femenino y masculino respectivamente, el promedio de edad de los pacientes eran de 120 meses con una media (49) y DE (29) **(ver tabla 1)**

### **En lo referente al diagnóstico de la hipertensión arterial pulmonar (HAP)**

La edad del diagnóstico de la HAP de los pacientes fue en promedio de 96 meses con una media (20) y DE (22), se le realizó ecocardiograma en el 100%(54) y a los que se le realizó ecocardiograma y cateterismo cardiaco derecho fue en el 1.9%(1). Según los resultados de la medición de la hipertensión arterial pulmonar, se clasificaron en HAP moderada en el 37%(20), luego HAP severa en el 33.3%(18), seguido de HAP leve en el 20.4%(11), y por último HAP suprasistémica con el 9.3%(5). **(Ver tabla 1)**

### **Con respecto a los factores o las comorbilidades asociadas a la Hipertensión arterial pulmonar en el síndrome de Down.**

Los pacientes que se le diagnosticó cardiopatía congénita fue en el 90.7%(49), durante la realización del ecocardiograma, dentro de las cardiopatías más frecuentes fueron el PCA con el 34.6%(17), seguida de la CIV y PCA con 14.8%(8), luego la combinación de CIA,CIV,PCA en el 13%(7), y con menor frecuencia CIA en el 11.1%(6), canal AV 9.3%(5), el resto fue CIA,CIV.**(Ver Tabla 1)**

En relación a las comorbilidades asociadas a la HAP en el síndrome de Down, se agruparon por el número de asociaciones presente en un mismo paciente, los que se asociaba a 1 comorbilidad, lo representaba el 29.7%(16), de este grupo la cardiopatía congénita fue la más frecuente con el 27.8%(15),

Con respecto a los que tenían dos comorbilidades asociadas, correspondían al 27.8%(15), las más frecuentes fueron cardiopatía congénita e hipotiroidismo congénito en el 13%(7). Aquellos pacientes que tenían 3 comorbilidades asociadas representaba el 9.4%(5), dentro de este grupo, las más frecuentes fueron en el 3.7%(2) el hipotiroidismo, infección de vías respiratorias recurrentes y alteración de la mecánica de la deglución. **(Ver tabla 1).**

En relación a los pacientes que tenían 4 comorbilidades, eran el 22.3%(12), de esto grupo representativo fueron las cardiopatías congénitas, infección de vías respiratorias recurrente, sibilante y RGE con el 7.4%(4)

Por último los pacientes que tenían más de 5 comorbilidades, representaban el 11.2%(6), y de este los más frecuentes fueron las cardiopatías congénitas, RGE, SAHOS, infección de vías respiratorias recurrente y sibilante con el 3.7%(2). **(Ver tabla 1)**

#### **Intervención en el tratamiento de la HAP.**

Con respecto a los pacientes que se le realizó 1 procedimiento quirúrgico correspondió con un 91%(20/22) de este grupo fueron las más frecuentes las cardiopatías congénitas en el 75%(15), con edad de reparación del defecto cardiaco con una media (25) y DE (21.5). A los que se realizó dos o tres procedimientos quirúrgicos correspondían al 4.5%(1) respectivamente entre ellos estaban reparación del defecto cardiaco y adenoamigdalectomía, así como gastrostomía, funduplicatura y traqueostomía.

**(Ver tabla 2)**

Los pacientes en estudio que tenían diagnóstico de hipotiroidismo el 27.8% (15/54), habían recibido tratamiento con Levotiroxina. **(Ver tabla 2)**

#### **Manejo con oxigenoterapia**

El 38.9%(21) de los pacientes amerito manejo con oxígeno suplementario domiciliar, y solo el 1.9%(1) utilizó CPAP. **(Ver tabla 2)**

#### **De acuerdo al tratamiento médico de la HAP**

Los pacientes que se manejaron con 1 tratamiento fue en el 3.7%(2/54) y correspondían a furosemida, y sildenafil. En el caso de los pacientes que utilizaron dos tratamientos para manejo de la HAP, fueron el 31.7%(17/54), y de estos los más frecuentes furosemida,

espironolactona con el 27.8%(15/54). Con respecto a los que utilizaron tres tratamientos correspondían con el 42.6%(23/54) y de este grupo fueron los más frecuentes furosemida, espironolactona y captopril con el 33.3%(18/54) y por últimos los que utilizaron 4 tratamientos médicos para la HAP correspondió el 22.3%(12/54) y dentro de este grupo sobresalieron furosemida, espironolactona, captopril, sildenafil con el 16.7%(9/54)

**(Ver tabla 2)**

### **Evolución de la HAP de los pacientes con síndrome de Down posterior al manejo previamente establecido.**

De los pacientes que recibieron manejo para la HAP, presentaron remisión total el 37%(20/54), seguido de remisión parcial el 29.6%(16/54) y el 16.7%(9/54) aún se encontraba en tratamiento, en cambio los que no tuvieron mejoría posterior al tratamiento establecido fue el 16.7%(9). **(Ver tabla 2)**

Los pacientes que tenían HAP leve correspondían al 20.4%(11/54), de estos el 100% tuvo respuesta al tratamiento, el 54.5% de los pacientes lo habían alcanzado durante los primeros 12 meses, con respecto a la HAP moderada representaba el 37%(20/54), de estos el 70%(14), tuvo respuesta al manejo, y se logró su mejoría en el 66.6% durante los 12 meses de iniciado el tratamiento, En relación con la HAP severa que ocupaba el 33.3%(18/54), se observó que el 50%(9/18) obtuvo mejoría en el 66.6% durante los 12 meses que se inició el tratamiento, por último los pacientes con HAP suprasistémica representaba el 9.3%(5/54), y al recibir el tratamiento establecido hubo mejoría en el 40%(2/5) alcanzando su mejoría durante los primeros 12 meses con el 50% respectivamente. El tiempo de la mejoría en meses de la HAP corresponde a una media (15.1) con DE (13.9). **(Gráficos: 1,2, 3 y 4)**

### **Falla al tratamiento de la HAP**

De los pacientes sin remisión de la HAP, correspondió con el 16.7%(9), de estos pacientes el 89%(8), tenían cardiopatía congénita, la cual no se había realizado reparación del defecto cardíaco, y tenían además asociaciones con 2 y 4 comorbilidades en el 75%(6/8) entre ellas las más frecuentes fueron hipotiroidismo, infección de vías respiratorias recurrente, SAHOS y reflujo gastroesofágico, solo el 11.1% (1/) tenía diagnóstico de DBP severa.

Con relación al cierre del defecto cardíaco el 41% (20/49), persistían aún con el defecto cardíaco, y aquellos que tenían el defecto cardíaco de forma residual fue el 14.2%(7).  
**(Ver tabla 2)**

#### **Manejo instaurado después del control del ecocardiograma**

De los pacientes que se realizó ecocardiograma de control (21/54), tenían resultados de hipertensión arterial pulmonar, clasificándose en HAP leve en el 33.3%(7/21), luego HAP moderada con 28.5%(6/21), seguido de HAP severa que corresponde en el 23.9%(5), y por último HAP suprasistémica con el 14.3%(3).por lo que se continuó con el segundo esquema de tratamiento, en base a 1 medicamento con el 4.7%(1) que correspondía a captopril, seguido a 2 medicamentos con el 4.7%(1) constituido por furosemida, captopril, y aquellos pacientes con 3 medicamentos comprendieron el 42.9%(9) los más frecuentes fueron furosemida, espironolactona y captopril y por último los que utilizaron más de 4 medicamentos para el manejo de la HAP, representaban el 47.7%(10) dentro de este grupo los más frecuentes fueron furosemida, espironolactona, captopril, sildenafil y bosentan.(**ver tabla 2**)

## DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

En relación a las características demográficas de los pacientes en estudio, la edad en promedio en meses fue con una media (49) y con una desviación estándar DE (29), en los pocos estudios no se reporta la edad del paciente al momento de ser estudiado, solo describen la edad del diagnóstico de la hipertensión arterial pulmonar. En cuanto al sexo no tuvo diferencia significativa, aunque en el estudio realizado Banjar eran discretamente más frecuente los del sexo masculino 58%, pero manteniéndose una relación 1:1 consideramos, que el género no es de relevancia clínica dado que afecta por igual a ambos sexos y sus variaciones en las diferentes publicaciones están en relación a la cantidad de pacientes incluidos en estos estudios.

La edad del diagnóstico de la HAP, fue con una media de meses de (20) y desviación estándar de DE (22.1), al contrario, con el estudio realizado por Banjar que la edad del diagnóstico fue de 3.3-3.9 años que corresponde (39.6-46.8 meses) que se puede explicar que, por ser un centro de referencia, estos pacientes son enviados de otras unidades hospitalarias, para su valoración integral.

La realización de método diagnóstico para medir la HAP, en el 98.1%(53) fue el ecocardiograma transtorácico, y solo el 1.9%(1) se le realizó ecocardiograma y cateterismo cardiaco derecho, en comparación de otro estudios como el de Banjar donde al 100%(59) de los pacientes se le realizó ecocardiograma y cateterismo cardiaco, además el estudio de William O.W sobre el papel del cateterismo cardiaco en la trisomía 21 y la HAP en el 2014, el cual describe que la ecocardiografía es una herramienta útil para el cribado y la observación prospectiva; no obstante se asocia con limitaciones específicas en relación con la cuantificación de la gravedad de la HAP, los cortocircuito y la identificación de anomalías cardíacas, este estudio sugiere que aquellos paciente con síndrome de Down y HAP persistente, asociado a insuficiencia cardiaca, puede beneficiarse del cateterismo cardiaco para documentar mejor la toma de decisiones y mejorar los resultados.

En cuanto a la clasificación de la HAP, según medición por ecocardiograma o cateterismo cardiaco derecho, tenían al momento del diagnóstico HAP moderada, seguido de HAP severa, esto se puede explicar que los niños con síndrome de Down (SD) tienen un

mayor riesgo de desarrollar hipertensión arterial pulmonar (HAP) debido a múltiples factores, como cardiopatía congénita con persistencia de comunicación de izquierda a derecha, la obstrucción de la vía aérea superior crónica, el crecimiento anormal de la vasculatura pulmonar, hipoventilación alveolar, el daño tisular pulmonar, infecciones pulmonares recurrentes y un número reducido de alvéolos que agravan la enfermedad vascular pulmonar (EVP), así como hipotiroidismo que son comorbilidades que están documentado en nuestro estudio que hace incrementar aún más la presión arterial pulmonar.

Con respecto a las asociaciones con comorbilidades de los pacientes con síndrome de Down, fueron más frecuentes aquellas que tenían una comorbilidad, seguido de aquellos pacientes con 2 comorbilidades, luego las de 4 y 5 comorbilidades en menor frecuencia, y dentro de estas las patologías más frecuentes fueron cardiopatía congénita, infecciones respiratorias recurrentes, prematurez, hipotiroidismo, reflujo gastroesofágico, y en menor frecuencia alteración de la mecánica de la deglución, estos resultados son similares al estudio de Banjar donde las patologías más frecuentes fueron en orden de frecuencia: cardiopatía congénita, sibilantes, infecciones respiratorias recurrentes, SAHOS, RGE y en menor frecuencia hipotiroidismo entre otras.

Las cardiopatías congénitas más frecuentes encontradas en nuestro estudio fueron PCA y la combinación de CIA, CIV y PCA en menor frecuencia, al contrario con el estudio de Banjar y Palenzuela donde la cardiopatía más frecuente fue canal AV, CIV luego de CIA. La edad en meses de reparación del defecto cardíaco en los pacientes en estudio fue de una media de ( 25), con una DE(21.5) mucho mayor que en el estudio de Palenzuela, donde explica que el cortocircuito favorece la dilatación y disfunción de las cavidades derechas con aparición de arritmias, y el hiperflujo pulmonar condiciona el desarrollo de hipertensión pulmonar, cabe mencionar en el estudio de McDowell, que la reparación tardía conlleva mayor riesgo de desarrollo de hipertensión pulmonar y reduce la supervivencia hasta 58%.

Con respecto a la realización del procedimiento quirúrgico, en el 91% de los pacientes se le realizó 1 procedimiento quirúrgico en este grupo predominó la reparación del defecto cardíaco, aquellos que se les habían realizado dos o tres procedimientos quirúrgicos consistían en adenoamigdalectomía, funduplicatura, gastrostomía y traqueotomía, en

menor frecuencia, King realizó el estudio de las terapias pulmonares específicas que tienen como objetivo tratar la causa subyacente y prevenir el desarrollo de HAP irreversible. Las infecciones de las vías respiratorias, incluye el uso de antibióticos de forma profiláctica, corticosteroides inhalados regulares junto con el oxígeno y la fisioterapia. En caso de obstrucción de vía aérea valorar tratamientos como la adenoamigdalectomía o aritenoepiglotoplastia o el uso de CPAP en caso de SAHOS, los cuales fueron identificados y realizados en nuestros pacientes en estudio.

En relación al manejo médico de los pacientes con síndrome de Down, con mayor frecuencia los pacientes utilizaron 3 medicamentos los más frecuentes fueron furosemida, espironolactona y captopril, seguido de la asociación de sildenafil, en comparación con el estudio de Banjar que solo 20/59 pacientes recibieron tratamiento con vasodilatador y menos del 1/59 recibió bosentan.

La mejoría de la HAP se observó en los pacientes con HAP leve y moderada en el 85%, alcanzándose en ambos en los primeros 12 meses en más del 50% respectivamente, En relación con los que tenían HAP severa y así como HAP suprasistémica ambos en promedio alcanzaron la mejoría en el 45%, esto se alcanzó durante los primeros 12 meses en más del 50% también, en comparación con el estudio de Banjar donde 10/59 pacientes progresaron a mayor grado de HAP y 9/59 permanecieron dentro del mismo grado, en nuestro estudio se observó mejoría con respecto a la progresión de la HAP, esto se puede explicar que el estudio de Banjar solo 20/59 recibieron tratamiento para la HAP.

En relación a las causas de la falla al tratamiento de los pacientes en estudio, se debió que 8/9 pacientes tenían defecto cardíaco, y no recibieron manejo quirúrgico y tenían más de dos comorbilidades asociadas, también estos datos fueron similares a el estudio de Banjar donde los pacientes con defecto cardíaco comparado con el grupo control eran más propensos a desarrollar HAP y SAHOS. Por eso el estudio de King P. Tulló R. De revisión sistemática sobre el manejo de la hipertensión arterial pulmonar en el síndrome de Down, concluye que la cirugía cardíaca a los 3-6 meses de edad, reduce la incidencia de la HAP causada por cortocircuito de izquierda a derecha.

## CONCLUSIONES

El sexo no tiene relevancia clínica en la HAP (Hipertensión arterial pulmonar). El diagnóstico de la HAP, fue con una media de 49.3 meses. El método diagnóstico con mayor frecuencia fue el ecocardiograma, reportándose la HAP moderada y HAP severa con mayor frecuencia.

Las comorbilidades que sobresalieron asociadas a la HAP en el síndrome de Down fueron cardiopatía congénita, hipotiroidismo, infecciones de vías respiratorias recurrentes, prematurez, reflujo gastroesofágico, y en menor frecuencia alteración de la mecánica de la deglución.

La cardiopatía congénita más frecuente reportada fue el PCA, la reparación del defecto cardiaco, se realizó en 15/49 pacientes con una media (25) meses.

El esquema de tratamiento médico más utilizado fueron el de 3 medicamentos y de estos los más frecuentes fueron furosemida, espironolactona y captopril. Posteriormente cuando se realizó el ecocardiograma de control al persistir con HAP se utilizaron con mayor frecuencia los que tenían más de 4 medicamentos entre ellos fueron furosemida, espironolactona, captopril, sildenafil y bosentan

Los pacientes con HAP que recibieron oxígeno domiciliar fueron 21/54.

La mejoría de la HAP se observó en los pacientes con HAP leve y moderada en el 85%, en los primeros 12 meses de iniciado el tratamiento, mientras tanto los pacientes con HAP severa y suprasistémica ambos en promedio alcanzaron la mejoría en el 45% también durante el mismo tiempo.

Los pacientes que no alcanzaron la remisión o mejoría de la HAP (9/9), estos tenían defecto cardiaco (8/9) sin reparación quirúrgica del mismo.

## LIMITACIÓN DEL ESTUDIO

La limitación encontrada durante el estudio fue que la muestra no se logró cumplir ya que de los expedientes revisado solo 54/369 fueron referidos al servicio de Neumología para su valoración, cabe mencionar que en la literatura hay escasos estudios de la HAP en el síndrome de Down, y los que se encuentran reportados con mayor frecuencia son los relaciones a cardiopatía congénita.

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	Periodo de tiempo
Planteamiento del problema	Junio 2015
Búsqueda de información	Julio 2015
Realización de Portafolio	Agosto 2015
Presentación pregunta de investigación	Octubre 2015
Búsqueda de información referente a	Octubre 2015
Estructuración de proyecto de tesis	Noviembre 2015
Planteamiento de objetivos	Noviembre 2015
Selección de variables y metodología	Diciembre 2015
Selección de pacientes por expediente clínico	Enero 2016
Captura de información	Enero-Marzo 2016
Análisis de información	Abril 2016
Comparación y reporte de resultados	Mayo 2016
Conclusiones del estudio realizado	Mayo 2016
Estructuración final de tesis	Mayo 2016
Entrega formal de tesis	Junio 2016

## REFERENCIAS BIBIOGRAFICAS.

1. Berger RM, Beghetti M, Humpl T, Raskob GE, Ivy DD, Jing ZC, et al(2012). Clinical features of pediatric pulmonary hypertension: a registry study. *Lancet*.379:537-46.
2. Weijerman ME, van Furth AM, Vonk NA, van Wouwe JP, Broers CJ, Gemke RJ. Prevalence, neonatal characteristics, and first year mortality of Down syndrome: a national study. *J Pediatr*. 2008;152:15-9.
3. Cooney TP, Thurlbeck WM. Pulmonary hypoplasia in Down's syndrome. *N Engl J Med*. 1982;307:1170-3.
4. Bertrand P, Navarro H, Caussade S, Holmgren N, Sanchez I. Airway anomalies in children with Down syndrome: endoscopic findings. *Pediatr Pulmonol*. 2003;36:137-41.
5. Cerro MJ, Abman S, Diaz G, Freudenthal AH, Freudenthal F, Harikrishnan S, et al. A consensus approach to the classification of pediatric pulmonary hypertensive vascular disease: Report from the PVRI Pediatric Taskforce, Panama 2011. *Pulm Circ*. 2011;1:286-98.
6. Williams O.W. El papel del cateterismo cardíaco en la trisomía 21 y en la hipertensión pulmonar. *Rev Med Int Sindr Down*. 2014;18(1):9-12.
7. Suzuki K, Yamaki S, Mimori S, Murakami Y, Mori K, Takahashi Y, et al. Pulmonary vascular disease in Down's syndrome with complete atrioventricular septal defect. *Am J Cardiol* 2000;86:434-7.
8. Galiè N, Beghetti M, Gatz et al. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger's syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation*. 2006 Jul 4;114(1):48-54.
9. King P, Tulloh R. Manejo de la hipertensión pulmonar en el síndrome de Down. *J Clin Pract*, December 2011, 65 (Suppl. 174), 8–13.
10. Cua CL, Blankenship A, North AL, Hayes J, Nelin LD. Increased incidence of idiopathic persistent pulmonary hypertension in Down syndrome neonates. *Pediatr Cardiol* 2007;28:250-4.
11. Chi TPL, Krovetz J. The Pulmonary Vascular bed in Children with Down syndrome. *J Pediatr*. 1975; 86:533-8

12. Jacobs IN, Gray RF, Todd NW. Upper airway obstruction in Children with Down syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1996;122: 945-50.
13. Shah PS, Hellman J, Adatha I. Clinical Characteristics and follow up of Down syndrome infants without congenital heart disease who presented with persistent pulmonary hypertension of newborn. *J Perinat Med.* 2004; 32: 168-170.
14. Levine OR, Simpson M. Alveolar hypoventilation and cor pulmonale associated with chronic airway obstruction infants with Down syndrome. *Clin Pediatr (Phila)* 1982; 21:25-9
15. Zagolin Mónica (2015) Hipertensión pulmonar: importancia de un diagnóstico precoz y tratamiento específico. *Rev. med. clin. condes.*26:344-356.
16. Martínez- Quintana E y Cols. Evolución clínica en pacientes con síndrome de Down y cardiopatía congénita. *Cir* 2010; 78:245-250.
17. McDowell Karen M. Complicaciones pulmonares del síndrome de Down durante la infancia. *The Journal of pediatrics* 2010; 10.1016
18. Marvisi M, Balzarini L, Mancini C, Mouzakiti P. Thyroid gland and pulmonary hypertension. What's the link?. *Panminerva Med.* 2013; 55:93-7.
19. Tsutomu Saji. Clinical characteristics of pulmonary arterial hypertension associated with Down syndrome. *Pediatrics International* (2014) 56, 297–303
20. Lizama Calvo, Cerda Lorca et al. Morbimortalidad hospitalaria en niños con síndrome de Down. *Rev.chi.pediatr.*2016; 87(2):102-109.
21. Sierro Romero, Navarrete Eduardo et al. Prevalencia del Síndrome de Down en México utilizando los certificados de nacimiento vivos y de muerte fetal durante el periodo 2008-2011. *Bol. Med. Hosp. Infant. México* 2014(5):292-297.
22. Vázquez-Antona CA, Lomelí C, Buendía A, Vargas-Barrón J. Pulmonary hypertension in children with Down's syndrome and congenital heart disease. Is it really more severe? *Arch Cardiol. Mex* 2006;76:16-27.
23. Palenzuela López, Herminia, Senra Reyes, et al. Síndrome de Down y cardiopatías congénitas con hipertensión pulmonar severa. resultados quirúrgicos. *Rev. Perú. Pediatr., mayo/Agosto.* 2008; vol.61, no.2, p.90-97. issn 1993-6826).
24. Banjar Hanaa Hasan. Pulmonary Hypertension (PHT) in Patients with Down syndrome: The Experience in a Tertiary Care Center in Saudi Arabia. *J Pulmonar Respirat Med* 2012,2:1

25. Yang Q, Rasmussen SA, Friedman JM. Mortality associated with Down's syndrome in the USA from 1983 to 1997: a population-based study. *Lancet* 2002;359:1019-25.
26. van Trotsenburg AS, Heymans HS, Tijssen JG, de Vijlder n, Vulsma T. Comorbidity, hospitalization, and medication use and their influence on mental and motor development of young infants with Down syndrome. *Pediatrics* 2006;118:1633-9.

# **ANEXOS**

## FICHA DE RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN

Tema: Evaluar los factores de riesgo que contribuyen a la hipertensión arterial pulmonar en el síndrome de Down y su intervención en el manejo médico de los pacientes que son referidos al servicio de Neumología del Hospital Infantil de México Federico Gómez, en el período comprendido de Enero 2011 a Abril 2016.

### I. Características demográfica

N° de expediente : \_\_\_\_\_

Edad del paciente: \_\_\_\_\_

Sexo: \_\_\_\_\_

#### Estado

Vivo: \_\_\_\_\_

Fallecido: \_\_\_\_\_

Pérdida de seguimiento: \_\_\_\_\_

### II. Hipertensión arterial pulmonar(HAP)

- Edad al diagnóstico: \_\_\_\_\_
- Ecocardiograma: \_\_\_\_\_
- Cateterismo cardíaco derecho: \_\_\_\_\_
- HAP leve: \_\_\_\_\_
- HAP moderada: \_\_\_\_\_
- HAP Severa: \_\_\_\_\_
- HAP Suprasistémica: \_\_\_\_\_

### III. Factores asociados a la hipertensión arterial pulmonar.

<b>Variables</b>	<b>HAP</b>
<b>Prematuridad</b>	
si	
no	
<b>Defecto cardíaco</b>	
si	
no	
<b>SAHOS</b>	
si	
no	
<b>Hipotiroidismo</b>	
si	
no	
<b>Alteraciones neurológicas</b>	
si	
no	
<b>Asma o sibilancias</b>	
si	
no	
<b>Infecciones respiratorias recurrentes</b>	
si	
no	
<b>Reflujo gastroesofágico</b>	
Si	
no	
<b>DBP</b>	
Si	
no	
<b>Alteración de la mecánica de la deglución.</b>	
Si	
no	

**IV. Tipo de defecto cardiaco:**

- CIA \_\_\_\_\_
- CIV: \_\_\_\_\_
- Canal A-V común: \_\_\_\_\_
- PCA: \_\_\_\_\_
- Coartación aórtica: \_\_\_\_\_
- Tetralogía de fallot: \_\_\_\_\_
- Foramen oval: \_\_\_\_\_

**V. Tratamiento:**

- Reparación de defecto cardíaco. \_\_\_\_\_
- Oxígeno domiciliar : \_\_\_\_\_
- Furosemida: \_\_\_\_\_
- Espironolactona: \_\_\_\_\_
- Sildenafil: \_\_\_\_\_
- Propanolol: \_\_\_\_\_
- Bosentan: \_\_\_\_\_
- Iloprost: \_\_\_\_\_
- Óxido nítrico: \_\_\_\_\_
- Funduplicatura: \_\_\_\_\_
- Gastrostomía: \_\_\_\_\_
- Adenoamigdalectomía: \_\_\_\_\_
- Traqueotomía: \_\_\_\_\_
- CPAP: \_\_\_\_\_
- Furosemida, espironolactona: \_\_\_\_\_
- Furosemida, espironolactona, sildenafil: \_\_\_\_\_
- Furosemida, espironolactona, sildenafil, bosentan: \_\_\_\_\_
- Furosemida, espironolactona, captopril, sildenafil: \_\_\_\_\_
- Furosemida, espironolactona, captopril, sildenafil : \_\_\_\_\_
- Levotiroxina : \_\_\_\_\_

**V. Posterior al tratamiento médico**

- Regresión de la HAP posterior al manejo: si:\_\_\_\_\_no:\_\_\_\_\_
- Tiempo de regresión de la HAP:\_\_\_\_\_
- Cierre espontaneo del defecto cardiaco: si:\_\_\_\_\_no:\_\_\_\_\_
- Tiempo de falla del tratamiento establecido en meses:\_\_\_\_\_
- Ecocardiograma control:\_\_\_\_\_
- Cateterismo cardiaco derecho:\_\_\_\_\_
- HAP leve:\_\_\_\_\_
- HAP moderada:\_\_\_\_\_
- HAP Severa:\_\_\_\_\_
- HAP Suprasistémica:\_\_\_\_\_

**VI. Manejo actual:**

- Reparación de defecto cardiaco.\_\_\_\_\_
- Oxigeno domiciliar :\_\_\_\_\_
- Furosemida, espironolactona::\_\_\_\_\_
- Furosemida, espironolactona, sildenafil::\_\_\_\_\_
- Furosemida, espironolactona, sildenafil, bosentan::\_\_\_\_\_
- Furosemida, espironolactona, captopril, sildenafil:\_\_\_\_\_
- Furosemida, espironolactona, captopril, sildenafil, bosentan:\_\_\_\_\_

**Tabla 1****Características de los pacientes con síndrome de Down con diagnóstico de HAP.**

Variable	Nº	%
<b>Sexo</b>		
Femenino	27	50
Masculino	27	50
<b>Edad</b>		
Media(meses)	49.3	
Desviación estándar(DE)	29.4	
<b>Edad al momento del diagnóstico</b>		
Media(meses)	20.1	
Desviación estándar(DE)	22.1	
<b>Hipertensión pulmonar</b>		
HAP leve	11	20.4
HAP moderada	20	37
HAP severa	18	33.3
HAP suprasistémica	5	9.3
<b>Comorbilidades</b>		
1	16	29.7
2	15	27.8
3	5	9.4
4	12	22.3
5 o más	6	11.2
<b>Cardiopatía congénita</b>		
PCA	17	34.6
PCA, CIV	8	14.8
PCA.CIV.CIA	7	13
CIA	6	11.1
Canal AV	5	9.3
CIA,CIV	4	7.4
CIV	2	3.7
<b>Reparación del defecto cardíaco</b>	Nº 20	
Media(meses)	25	
Desviación estándar	21.5	

**Fuente: Expediente clínico**

**Tabla 2**

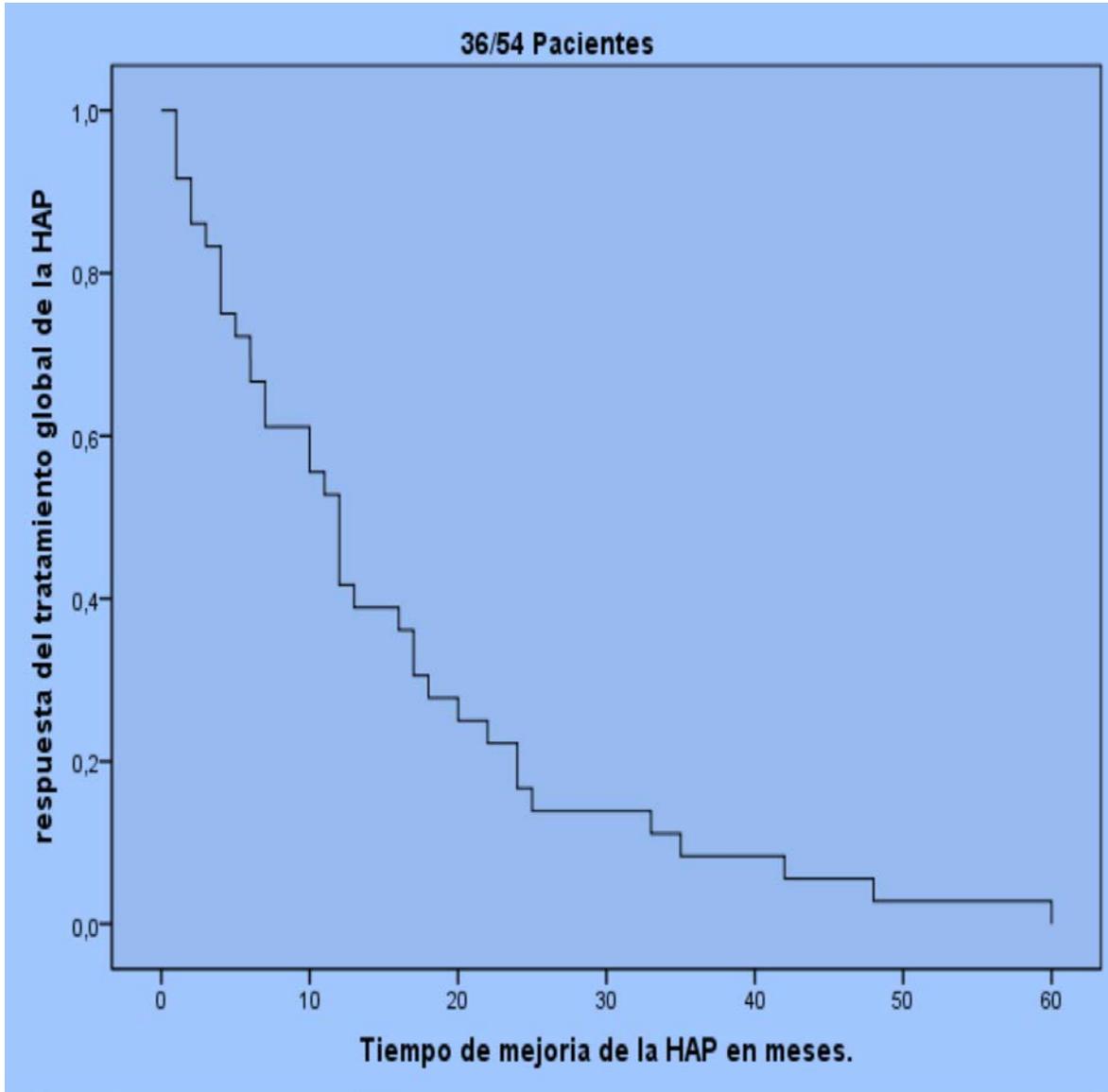
**Características de los pacientes con síndrome de Down diagnóstico de HAP.**

<b>Variable</b>	<b>Nº</b>	<b>%</b>
<b>Tratamiento médico</b>		
1	2	3.7
2	17	31.4
3	23	42.6
4	12	22.3
<b>Tipo de tratamiento quirúrgico</b>		
	<b>Nº 22</b>	<b>%</b>
1	20	91
2	1	4.5
3	1	4.5
<b>Tratamiento con oxígeno</b>		
Ninguno	32	59.3
Oxígeno domiciliar	21	38.9
CPAP	1	1.9
<b>Regresión de la HAP</b>		
No	9	16.7
parcial	16	29.6
Total	20	37
En tratamiento	9	16.7
<b>Tiempo de respuesta en la mejoría de la HAP</b>		
Media(meses)	15.1	
Desviación estándar(DE)	13.9	
<b>Cierre del defecto cardíaco</b>		
	<b>Nº 49</b>	<b>%</b>
No	13	26.5
Si	20	40.8
Defecto residual	7	14.2
En tratamiento	9	18.3
<b>Control de Ecocardiograma</b>		
	<b>Nº 21</b>	<b>%</b>
HAP leve	7	33.3
HAP moderada	6	28.5
HAP Severa	5	23.9
HAP suprasistémica	3	14.3
<b>Segundo tratamiento médico de la HAP</b>		
	<b>Nº 21</b>	<b>%</b>
1	1	4.7
2	1	4.7
3	9	42.9
4 o más	10	47.7

**Fuente: Expediente clínico**

Gráfico 1

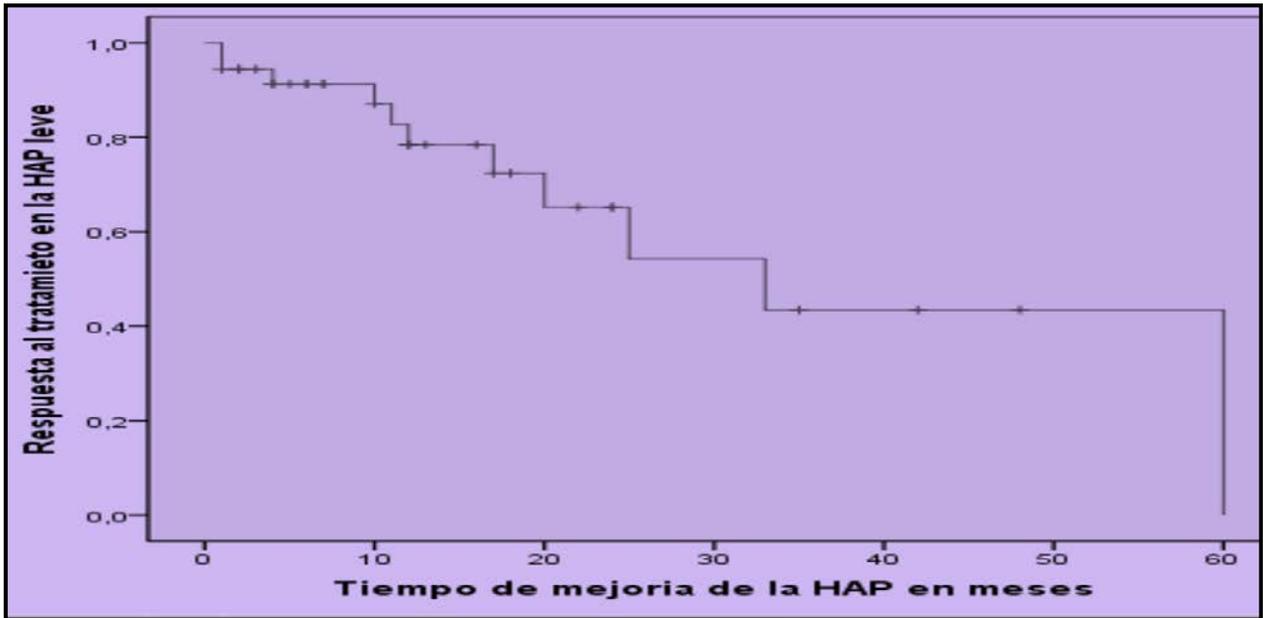
Respuesta global al tratamiento de la HAP en los pacientes con síndrome de Down.



Fuente: Expediente clínico

**Gráfico 2**

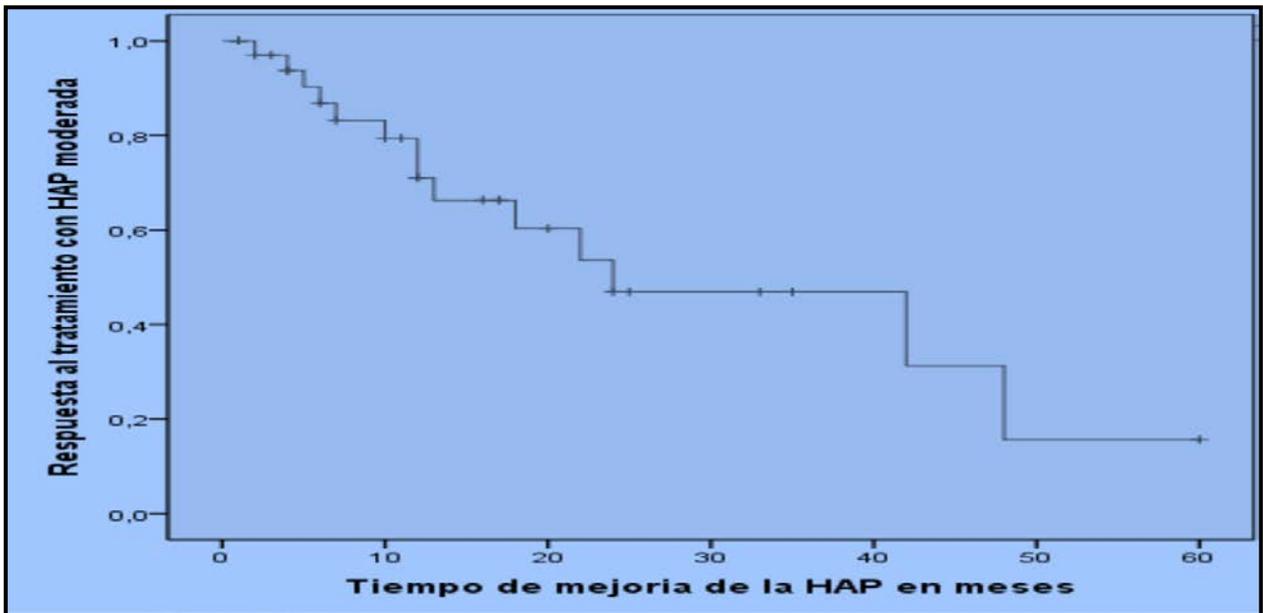
**Respuesta al tratamiento en los pacientes con síndrome de Down con HAP leve.**



Fuente: Expediente clínico.

**Gráfico 3**

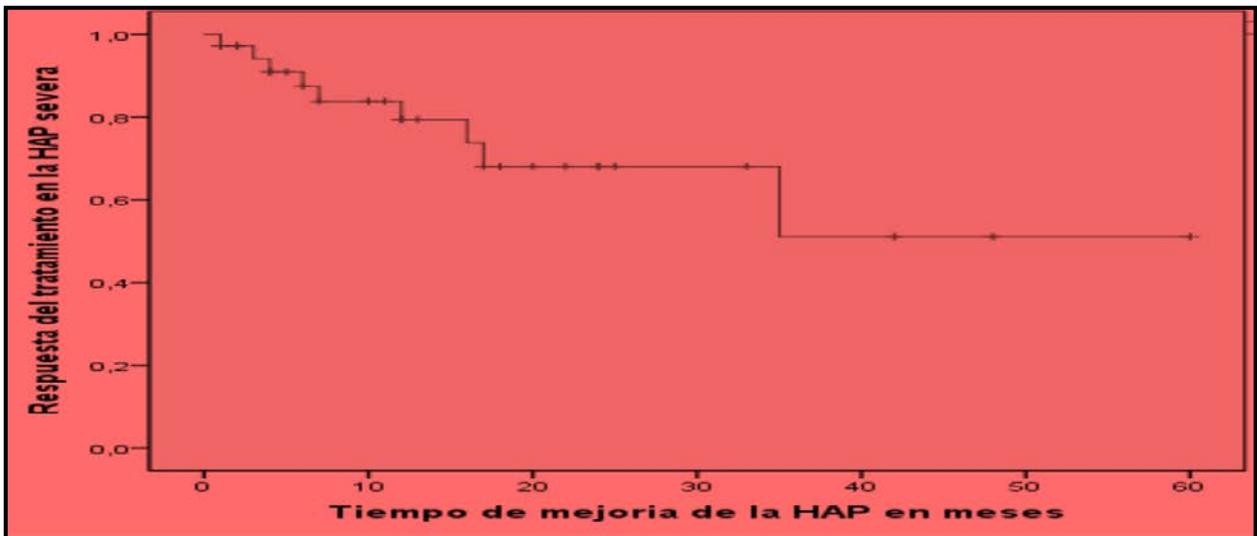
**Respuesta al tratamiento en los pacientes con síndrome de Down con HAP moderada.**



Fuente: Expediente clínico.

**Gráfico 4**

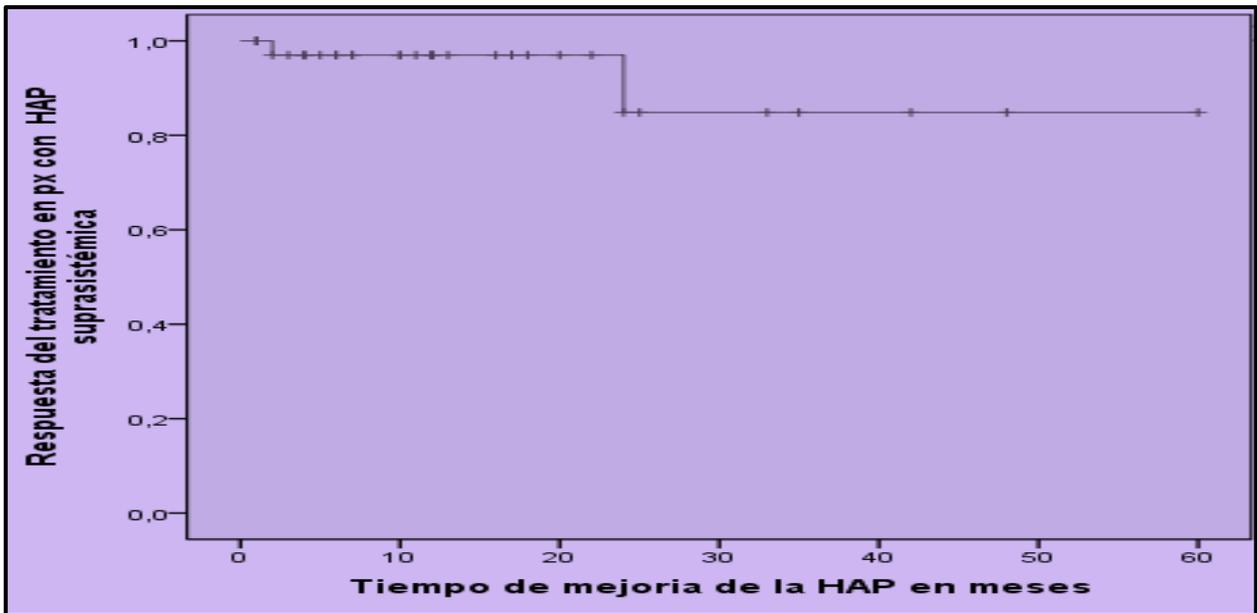
**Respuesta al tratamiento en los pacientes con síndrome de Down con HAP severa.**



Fuente: Expediente clínico.

**Gráfico 5**

**Respuesta al tratamiento en los pacientes con síndrome de Down con HAP suprasistémica.**



Fuente: Expediente clínico