

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**SECRETARÍA DE SALUD**

**INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**SÍNDROME DE DOWN E HIPERTENSIÓN PULMONAR EN  
NIÑOS.**

**REVISIÓN CUALITATIVA DE LA LITERATURA**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN**

**CARDIOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**PRESENTA**

**PAOLA LETICIA CASTRO SANTIAGO**

**TUTORES**

**HÉCTOR OSNAYA MARTÍNEZ**

**IGNACIO MORA MAGAÑA**

**MÉXICO**

**MMVIII**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

## Dedicatorias

A Ariel

A mis padres

A mis hermanas

## Agradecimientos

Al Dr. Héctor Osnaya Martínez, por sus enseñanzas y apoyo.

Al Dr. Alexis Palacios Macedo, por su confianza.

Al Dr. Ignacio Mora, por su guía durante este trabajo.

Al Dr. Alfredo Bobadilla Aguirre, quien dedicó su tiempo y atención a mi formación como cardióloga pediatra.

Al Dr. Luis Martín Garrido García, quien me brindó apoyo y confianza.

A la Dra. Laura Camacho Reyes, quien logró mostrarme la belleza de la ecocardiografía.

Al Dr. Bobadilla Chávez y al Dr. De Rubens por su paciencia.

A mis compañeros y amigos, de quienes aprendí mucho y con quienes compartí estos 2 años de mi vida: Faby, Victor, Paúl y Susy.

## 1. ÍNDICE

Dedicatorias.....	2
Agradecimientos.....	3
Índice.....	4
Resumen.....	5
Marco Teórico.....	7
Planteamiento del Problema.....	13
Justificación.....	14
Objetivo.....	15
Criterios de selección de los estudios participantes.....	15
Estrategia de búsqueda.....	17
Resultados.....	18
Discusión.....	23
Conflicto de Interés .....	25
Conclusiones.....	26
Referencias bibliográficas.....	28
Anexos.....	36

## RESUMEN

**Antecedentes.** El síndrome de Down (SD) se asocia a cardiopatías congénitas en un 40-60%. La enfermedad cardíaca congénita contribuye significativamente a la morbilidad y mortalidad de niños con SD, quienes pueden desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad vascular pulmonar. Ha sido tema de gran controversia la asociación que se ha encontrado entre el SD y la hipertensión arterial pulmonar (HAP), aún en ausencia de cardiopatías congénitas. La hipertensión pulmonar es ocasionada por un grupo de enfermedades caracterizadas por un incremento progresivo de las resistencias vasculares pulmonares, lo cual produce falla ventricular derecha y muerte temprana. Continúa siendo controversial si los pacientes con SD tienen una evolución más severa y más temprana de la HAP que los pacientes sin SD.

**Objetivo.** Describir la evolución de la hipertensión arterial pulmonar en pacientes con síndrome de Down, publicados en la literatura mundial.

**Estrategia de Búsqueda de la Información.** Con las palabras clave: pulmonary hypertension OR pulmonary hypertensive vascular disease AND down síndrome AND children. Se revisó en medline, utilizando la estrategia de Cochrane. Se buscó en MeSH Database de PubMed, así como en EMBASE.

**Criterios para selección de los estudios participantes:** Estudios de cohorte, de casos y controles, ensayos clínicos en niños con SD, en los que se evaluó la presión arterial pulmonar.

**Recopilación y análisis de datos:** Se analizaron todas las publicaciones en las que se comparó la evolución de la PAP en pacientes con y sin SD, mediante ecocardiograma, cateterismo cardíaco o estudio histopatológico.

**Resultados:** Se identificaron 38 estudios potencialmente elegibles, únicamente 11 estudios cumplieron los criterios de inclusión. En tres de los estudios se realizó comparación histopatológica, dos de los estudios mostraron una evolución más grave y rápida de la HAP en niños con SD y el otro que los cambios pulmonares fueron similares en ambos grupos. Los tres estudios carecen de rigor metodológico. En los otros 8 estudios se realizó análisis hemodinámico, 4 de ellos mencionan que no hubo diferencia en la PAP en el grupo con y sin SD, y en los otros 4, se encontró que la PAP es mayor en los

pacientes con SD. Sin embargo, 6 de los artículos carecen de rigor metodológico, y los 2 artículos en que la metodología es buena, tienen intervalos de confianza muy amplios en el tamaño de muestra, por lo que no pueden considerarse sus resultados como verdaderos.

**Conclusiones:** Se observó heterogeneidad en las variables medidas. No existen metaanálisis, ni revisiones sistemáticas publicadas en la literatura. Los resultados continúan siendo contradictorios, de los 11 estudios incluidos, únicamente 2 tienen alto rigor metodológico, sin embargo en ambos estudios el intervalo de confianza en la muestra es muy amplio y los resultados son totalmente contradictorios. Es necesario y urgente realizar en nuestro medio, estudios con protocolos bien definidos, que incluyan muestras de pacientes realmente representativas de la población, así mismo, homogeneizar las variables analizadas, para poder llegar a una conclusión definitiva sobre un tema tan controvertido.

## MARCO TEÓRICO

El síndrome de Down (SD) se asocia a cardiopatías congénitas en un 40-60%. La enfermedad cardíaca congénita contribuye significativamente a la morbilidad y mortalidad de niños con SD, quienes pueden desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad vascular pulmonar, neumonía o detención del crecimiento. (1-8)

En México las anormalidades cardíacas más frecuentes asociadas al SD son la persistencia del conducto arterioso (PCA), la comunicación interventricular (CIV) y la comunicación interauricular (CIA). (5) Aunque otros estudios en México mencionan a la CIV como el defecto más frecuente en pacientes con síndrome de Down. Esto contrasta con los reportes anglosajones y países europeos donde la cardiopatía más frecuente es el canal atrioventricular (40-70%). (9-15)

También ha sido tema de gran controversia la asociación que se ha encontrado entre el SD y la hipertensión arterial pulmonar (HAP), aún en ausencia de cardiopatías congénitas.

La hipertensión pulmonar es ocasionada por un grupo de enfermedades caracterizadas por un incremento progresivo de las resistencias vasculares pulmonares, lo cual produce falla ventricular derecha y muerte temprana. (16) La hipertensión pulmonar se define como la presión media de la arteria pulmonar >25mmhg en reposo o >30mmhg durante el ejercicio. (17) Existe una clasificación de los cortocircuitos de izquierda a derecha congénitos:

Clasificación de los cortocircuitos congénitos de izquierda a derecha:

1. Tipo:

- a) simple: CIA, CIV, PCA, Conexión anómala total de venas pulmonares (CATVP) o conexión anómala parcial de venas pulmonares (CAPVP) no obstructivas.
- b) Combinada: combinación de alguna de las anteriores.
- c) Compleja: tronco arterioso, ventrículo único con flujo pulmonar sin obstrucción y canal atrioventricular (AV).

2. Dimensiones:

- a) pequeño (CIA <2cm y CIV <1cm)
- b) grande (CIA >2cm y CIV > 1 cm.)

3. Anomalías extracardiacas asociadas.

4. Estado de corrección:

- a) no corregido
- b) parcialmente corregido
- c) corregido: espontánea o quirúrgicamente.

Todos estos factores son relevantes para el desarrollo de hipertensión pulmonar, fisiología de Eisenmenger y el pronóstico. (18)

El síndrome de Eisenmenger puede ser ocasionado por cardiopatías congénitas simples o complejas. Dentro de las simples, la CIV parece ser la más frecuente seguida de la CIA y la PCA (19) Se calcula que el 10% de los pacientes con CIV de cualquier tamaño, que son mayores de 2 años pueden desarrollar síndrome de Eisenmenger comparados con el 4-6% de los pacientes con CIA. (20-21)

Para los pacientes con defectos grandes, casi todos los casos con tronco arterioso, 50% de los casos con CIV y 10% de los casos de CIA desarrollan hipertensión arterial pulmonar y enfermedad vascular pulmonar. (22)

En pacientes con CIA, aquéllos con defectos tipo seno venoso tienen una incidencia más alta de hipertensión pulmonar (16%) comparado con los defectos tipo ostium secundum (4%).

El desarrollo de hipertensión arterial pulmonar parece estar relacionado con el tamaño del defecto. De hecho, con CIV's pequeñas o moderadas solo 3% de los pacientes desarrollan hipertensión arterial pulmonar. (23,24) En contraste con defectos mayores (>1.5cm de diámetro), los cuales la desarrollarán hasta en el 50% de los casos. En caso de defectos pequeños (CIV's <de 1cm y CIA's < de 2 cm.), no se conoce el efecto exacto sobre la presión pulmonar.

En algunos pacientes se ha detectado hipertensión arterial pulmonar severa después de la corrección exitosa del defecto cardíaco. En muchos de estos casos no está claro si el daño vascular irreversible ya estaba presente antes de la cirugía o si progresó a pesar de la corrección quirúrgica exitosa. Usualmente una corrección temprana previene el desarrollo subsecuente de hipertensión pulmonar.

La enfermedad veno-oclusiva pulmonar se presenta en una proporción muy pequeña de casos con hipertensión pulmonar. La característica histopatológica principal consiste en la oclusión extensiva y difusa de las venas y vénulas pulmonares de varios tamaños. La oclusión luminal puede ser tanto sólida como excéntrica. Además la media puede estar engrosada. Las arteriolas pulmonares pueden mostrar remodelación con hipertrofia de la media y fibrosis de la íntima. (18)

Se ha reportado el desarrollo más temprano y progreso más rápido de los cambios vasculares pulmonares irreversibles en pacientes con síndrome de Down. Existen estudios histopatológicos que han indicado la presencia de anomalías en el crecimiento vascular y parenquimatoso pulmonar en lactantes con SD. Incluso se ha reportado desarrollo precoz de enfermedad vascular pulmonar en 10-100% de pacientes con SD y cardiopatía congénita. Existen estudios que demuestran que pacientes con SD y malformaciones cardíacas simples presentan cambios tempranos y severos de la íntima y túnica media haciéndolos susceptibles de desarrollar tempranamente enfermedad vascular pulmonar, e incluso algunos cambios son irreversibles al momento del diagnóstico, por lo que la decisión de si pueden operarse continúa siendo un tema de debate. (4, 15, 25-44)

Sin embargo existen estudios que sugieren que los pacientes con SD no tienen predisposición a desarrollar enfermedad vascular pulmonar más tempranamente. (45,46)

La cirugía realizada después del primer año de vida tiene el doble de mortalidad que la que se realiza en los primeros 12 meses, principalmente

porque los cambios en la vasculatura pulmonar se desarrollan en los primeros 6 meses de vida en pacientes con SD. (34, 38, 47-49)

Actualmente la cirugía está recomendada en la mayoría de las instituciones a la edad más temprana posible y sin cirugía paliativa previa. (33, 38, 50-52) A través del tiempo también ha existido discriminación hacia los pacientes con SD. Anteriormente no se les ofrecía cirugía en algunos países. Existen reportes que muestran que los niños con SD son referidos más tardíamente al cardiólogo que los pacientes sin SD (30, 53, 54) Sin embargo esto ha cambiado con el paso del tiempo. La posición ética en las estrategias de tratamiento para pacientes con SD y cardiopatía congénita son debatidas internacionalmente. Hay evidencia de que la mayoría de las instituciones a nivel mundial ofrecen los mismos métodos de tratamiento a los niños con cardiopatías congénitas con y sin SD. (30, 55,56) Es probable que la cirugía correctiva en niños pequeños y la mejoría en la tecnología de perfusión, así como los cuidados perioperatorios han disminuido el riesgo de hipertensión pulmonar y ha mejorado su pronóstico. La ultrafiltración intraoperatoria y la disminución selectiva de las resistencias vasculares pulmonares con la administración de óxido nítrico inhalado han mostrado resultados prometedores. (57-59) En un estudio 10 de 12 pacientes con HAP severa y cardiopatía congénita tenían SD, y 35% de los pacientes que desarrollaron crisis de hipertensión pulmonar en el postoperatorio tenían SD y canal AV. (60). Existe reporte de mortalidad de hasta el 13% en el postoperatorio de pacientes con canal AV y SD comparado con 5% en pacientes con canal AV sin SD. (50) Los pacientes con SD pueden ser inoperables a edades muy tempranas. (37)

En pacientes con SD el pronóstico a largo plazo depende de factores de riesgo asociados a la hipertensión pulmonar, como la hipoplasia alveolar (34,61) y el engrosamiento de la capa media en el lecho vascular pulmonar. (62)

La sobrevida de los pacientes con SD ha incrementado notablemente en los últimos años, a pesar de esto aún es 20 años menor que la de la población sin SD. Esta mejoría ha sido atribuida a los avances en la cirugía cardíaca y a la mayor proporción de instituciones que ofrecen las mismas estrategias de

tratamiento para las cardiopatías congénitas a los niños con SD (56,63) Muy importante es la sobrevivencia de los niños con SD con tratamiento quirúrgico la cual se ha demostrado ser similar a la de los niños con SD sin cardiopatías congénitas. (41, 64-66) El pronóstico de los niños con síndrome de Down y cardiopatía es bueno. Incluso un estudio sugiere que los defectos cardiacos en niños con SD pueden repararse con riesgo mínimo de muerte. (67)

El pronóstico de la cirugía cardiaca en niños ha mejorado dramáticamente en los últimos 20 años (68-71)

La medición mas apropiada del pronóstico inmediato después de la cirugía sería la mortalidad a 30 días, pero existe información muy limitada de las muertes ocurridas después del egreso hospitalario. (72, 73) Los factores de riesgo de morir después del egreso se relacionan con la menor edad del paciente y el tipo de procedimiento realizado. Los neonatos y lactantes en los que se realizó Norwood fístula aortopulmonar, corrección de conexión anómala total de venas pulmonares y reparación de tronco arterioso tienen mayor riesgo de morir después del egreso hospitalario.

Existen varios factores que predicen el pronóstico de la cirugía cardiaca más que el SD e incluyen la condición médica del niño antes de la cirugía, la complejidad de la cardiopatía y el momento de la intervención (52, 74)

La morbilidad de pacientes operados de corrección de canal AV es similar en pacientes con y sin Down. (75,76) Incluso hay un estudio que sugiere que los niños con síndrome de Down tienen menor morbilidad y mortalidad asociadas a la reparación quirúrgica de defectos complejos que requieren cirugías paliativas. (77)

También existen estudios que sugieren que el procedimiento puede llevarse a cabo en 2 tiempos quirúrgicos, primero con bandaje de la arteria pulmonar y después con la corrección quirúrgica del defecto, con buenos resultados. (78,79) Las principales causas de muerte en pacientes con SD y cardiopatía son falla cardiaca, sepsis e hipertensión pulmonar (56)

La hipertensión pulmonar se asocia a mortalidad elevada. (80) Así mismo un estudio mostró que la válvula AV con 2 orificios es factor de riesgo de mortalidad (81). Un estudio muestra que en ausencia de hipoplasia ventricular, aún si hay lesiones cardíacas asociadas la evolución es similar que si solo hay canal AV. (82)

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Se ha relacionado la presencia de hipertensión arterial primaria con el síndrome de Down y se ha asumido también que la hipertensión pulmonar secundaria a cortocircuitos de izquierda a derecha en las cardiopatías congénitas es de evolución muy rápida e irreversible si no se resuelve el cortocircuito de manera temprana (antes de los 6 meses de edad), pudiendo evolucionar a síndrome de Eisenmenger muy precozmente, ocasionando que el paciente no pueda ser operado. En algunos estudios se ha documentado mayor morbimortalidad en los pacientes con SD y cardiopatías congénitas, asumiendo ésta a la HAP del niño con SD. ¿La HAP tiene una evolución más grave en los niños con SD en comparación con los niños sin SD?

## **JUSTIFICACIÓN**

El síndrome de Down es una de las genopatías más frecuentes y su asociación a cardiopatía es hasta de 60% en nuestro país, lo que concuerda con la literatura mundial. Así mismo está descrito que hasta el 80% de los pacientes con SD desarrollan hipertensión arterial pulmonar, aún en ausencia de cardiopatía.

Existen estudios que muestran mayor asociación de hipertensión pulmonar en niños con síndrome de Down, sin embargo, otros establecen que la hipertensión pulmonar se presenta con la misma frecuencia en pacientes con y sin síndrome de Down. La información publicada al respecto es muy heterogénea en los resultados, de manera que existe mucha controversia.

Es necesario conocer si en realidad los niños con Síndrome de Down con y sin cardiopatía desarrollan hipertensión arterial pulmonar con mayor gravedad y frecuencia que los pacientes sin síndrome de Down.

Este conocimiento sería realmente útil y beneficiaría a toda la población con Síndrome de Down de nuestro medio, para la toma de decisiones respecto al momento y factibilidad quirúrgica de estos pacientes.

## **OBJETIVO**

Describir la evolución de la hipertensión arterial pulmonar en pacientes con síndrome de Down, publicados en la literatura mundial, a través de:

- a) Cateterismo cardiaco o
- b) Ecocardiograma o
- c) Estudio histopatológico.

## **CRITERIOS PARA SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS PARTICIPANTES**

**Tipos de Estudio:** Estudios de cohorte, de casos y controles, ensayos clínicos en niños con hipertensión pulmonar y SD.

### **Tipo de Evaluación.**

- a) Evaluación ecocardiográfica, o
- b) Hemodinámica, mediante cateterismo cardiaco, de las presiones, resistencias, así como de la morfología angiográfica de las arterias pulmonares o
- c) Evaluación histopatológica, de especímenes de biopsia o autopsia, para observar los cambios histológicos en las arterias pulmonares.

**Tipos de participantes:** Se incluyeron estudios realizados en niños (0 a 18 años) con diagnóstico de SD. Siempre que fue posible se identificó la fuente de confirmación diagnóstica.

### **Tipos de medidas de resultado:**

**Primarias:** Presión arterial pulmonar, medida a través de

- a) Cateterismo: Análisis Hemodinámico: Resistencias vasculares pulmonares, resistencias vasculares sistémicas, relación de resistencias vasculares pulmonares y resistencias vasculares sistémicas en unidades Wood/m<sup>2</sup> SC, relación PAP y PAo. Las mediciones anteriores se realizaron con oxígeno, sin oxígeno y con vasodilatadores pulmonares. Análisis estructural: relación vena/arteria pulmonares, diámetro de arterias monopediales, amputación o corte temprano de las arterias pulmonares, tiempo de circulación pulmonar.
- b) Ecocardiograma.
- c) Cambios histopatológicos en la vasculatura pulmonar.

**Secundarias:**

- a) Mortalidad.

- b)** Morbilidad.
- c)** Síntomas: Clase Funcional.

## ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se revisó en medline de 1960 al 2007, utilizando la estrategia de Cochrane. Se buscó en MeSH Database de PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query/query.fcgi?db=mesh>) los términos: pulmonary hypertension, down syndrome, congenital heart disease, pulmonary hypertensive vascular disease.

Se investigó en:

Nacional Guideline Clearinghouse (<http://www.guideline.gov/>)

Guidelines Finder de la Nacional electronic Library for health del NHS británico (<http://rms.nelh.nhs.uk/guidelinesfinder/>)

CMA infobase (<http://mdm.ca/cpgsnew/cpgs/index.asp>)

Las revisiones sistemáticas se buscaron en la página principal de PubMed mediante la opción "Clinical Queries" o directamente en (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query/static/clinical.html>)

Se revisó Clinical Evidence (<http://www.clinicalevidence.com/ceweb/index.jsp>)

También se revisó The Cochrane Library (<http://www.update-software.com/clibplus/clibpluslogon.htm>)

Se analizaron los resúmenes de DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness) que son resúmenes estructurados de revisiones sobre efectividad diagnóstica terapéutica evaluadas por los investigadores del NSH Center of Reviews and Dissemination en Cork (UK) (<http://www.york.ac.uk/inst/crd/>) y Evidence-Based Medicine con la edición española traducida en [http://ebm.isciii.es/home\\_evidence.htm](http://ebm.isciii.es/home_evidence.htm))

## RESULTADOS

La revisión de la literatura arrojó 38 publicaciones potencialmente elegibles.

Estudios excluidos:

Carla Tanamati 2006, Bahig Shehata 2005, A. Durmowicz 2001, T. Ayeni 1998, Tarroch 1989, se excluyeron por ser reporte de casos.

Vallerie McLaughlin 2004, se excluyó por no ser un estudio en niños. Juan Calderón-Colmenero 2004, T. Tumban 1991, Kerstin 1999, Chiou-sen Wu 2005, B. Cannon 2005, Naoki Ohashi 2006, R. Schaffer 1998, Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertensión of the European Society of Cardiology 2004, Kabbani 2005, P. Cooney 1982, se excluyeron por no ser estudios de casos y controles, cohorte o ensayo clínico.

Kiyoshi Suzuki 2000, E. Malec 1999, Victor Grech 1999, C. Cua 2007, Kawai 1995, se excluyeron por no tener grupo control de pacientes sin SD.

L. Lindberg 2002, Joanna Kwiatkowska 2000, W. Knirsh 2002, D. Journois 2006, Folger 1983, Friedman 1982, se excluyeron porque no se definió un grupo de pacientes con SD.

W. Southgate 2001, M. Reller 1998, A. Rousot 2006, Cua 2006, y se excluyeron porque no se evaluó la presión pulmonar.

Únicamente 11 estudios cumplieron los criterios de inclusión previamente mencionados.

1. El estudio más reciente fue realizado en México en el 2006, por Clara Vázquez y col. Estudio de cohorte. En este estudio se midió la presión arterial pulmonar (PAP), así como las resistencias vasculares pulmonares, mediante cateterismo cardiaco con y sin oxígeno, así

mismo se analizó la morfología del árbol pulmonar con angiografía pulmonar. Se encontró que la PAP fue igual en ambos grupos con y sin oxígeno; también fue igual la relación de resistencias pulmonares/sistémicas, al igual que la angiografía pulmonar. El estudio es de buena calidad, la metodología es clara, sin embargo la muestra es pequeña en ambos grupos, por lo que no puede extrapolarse a la población general.

2. El estudio de Yasuda T y col. Es de cohorte, en el que se incluyeron niños con cardiopatía congénita con HAP, se midieron la presión pulmonar, resistencias pulmonares con y sin oxígeno y con óxido nítrico, sin embargo, no se utilizó un grupo control de pacientes con SD, sino que, al final se hizo una comparación con los pacientes que tuvieron SD y no se encontró diferencia estadísticamente significativa. Además el intervalo de confianza es muy amplio.
3. El estudio de Liliana Ferrin y col; realizado en Brasil en 1997; es de casos y controles comparó pacientes con canal atrioventricular con y sin SD, realizando mediciones de la PAP, mediante ecocardiograma y cateterismo cardiaco concluyendo que ambos grupos tuvieron el mismo grado de insuficiencia de la válvula atrioventricular, la PAP fue similar en ambos grupos. Más insuficiencia cardiaca en pacientes sin SD y mayor hiperreactividad vascular pulmonar en pacientes con SD. La metodología no es clara. El número de pacientes en el grupo sin SD es pequeño.
4. El estudio de Borowski y col. Realizado en 1996, es de casos y controles. Se incluyeron niños con cardiopatía congénita postoperados de bandaje pulmonar, se realizó cateterismo cardiaco pre y postoperatorio y se midió la saturación de oxígeno, la relación de presión pulmonar/sistémica, la relación de flujo pulmonar/ sistémico y la relación de resistencias pulmonares/sistémicas. Se encontró que las resistencias pulmonares eran mayores tanto en el pre como en el postoperatorio de pacientes con SD. La respuesta hemodinámica al bandaje pulmonar

dependió de la edad en pacientes con SD, teniendo buena respuesta los pacientes operados antes de las 6 semanas de vida, y no tuvieron cambios en las resistencias pulmonares los que se operaron después de las 6 semanas de vida. La respuesta hemodinámica al bandaje pulmonar en pacientes sin SD fue buena independientemente de la edad. Tiene alto rigor metodológico, excepto que el intervalo de confianza en el tamaño de la muestra es muy amplio, por lo que se compromete su validez externa.

5. El estudio de Okada y col, realizado en 1993 en Japón, es de casos y controles, que incluyó niños postoperados de cierre de CIV con HAP, en los que se realizó cateterismo cardíaco pre y postoperatorio, y se midieron la relación de resistencias pulmonares/sistémicas, el índice cardíaco y el índice de oxigenación. Se encontró que la relación de resistencias disminuyó más en pacientes con SD. El índice cardíaco y de oxigenación fue similar en ambos grupos. Ningún paciente desarrolló síndrome de bajo gasto cardíaco y ningún paciente falleció. A pesar de que la metodología es explícita y fácilmente reproducible, por lo que la validez interna del artículo es buena, se compromete la validez externa, dado el tamaño de la muestra.
  
6. El estudio de Hals y col, realizado en Noruega en 1993, es un estudio de casos y controles, en el que se incluyeron niños menores de un año con canal AV, midieron las resistencias pulmonares con y sin oxígeno. Se encontró que las resistencias pulmonares fueron más altas en pacientes con SD cuando se midieron sin oxígeno, fueron iguales en ambos grupos cuando se midieron con oxígeno y que el grupo de pacientes con SD tuvo más pacientes con resistencias fijas. Sin embargo la metodología no es explícita, por lo que se compromete su validez interna, al igual que la externa por el tamaño de la muestra, ya que ésta no es representativa de la población.
  
7. El estudio de Hasewa y col, realizado en Japón en 1990, es de casos y controles, en el que se incluyeron niños con cardiopatía congénita y se

realizó estudio histopatológico, encontrando que los pacientes con SD tiene cambios histológicos de enfermedad vascular pulmonar hipertensiva de más severidad y a una edad más temprana. En este estudio se compromete tanto la validez externa como la interna.

8. El estudio de Clapp y col, realizado en Estados Unidos en 1990, es de casos y controles, en niños con canal AV e HAP, se midieron el flujo pulmonar y la resistencia vascular pulmonar. Se encontró que los pacientes con canal AV y SD tienen resistencias pulmonares más elevadas en el primer año de vida y progresión más rápida de la enfermedad vascular hipertensiva pulmonar. Se compromete la validez externa, ya que el grupo de pacientes con SD es el doble del grupo sin SD, por lo que se pueden sobreestimar los resultados.
9. El estudio de Shigeo Yamaki y col; realizado en Japón en 1983, es un estudio de casos y controles, en el que además de pacientes con y sin SD, se incluyeron pacientes con transposición de grandes vasos, se analizó el estudio histopatológico y se concluyó que los cambios histopatológicos son más tempranos y más severos en pacientes con SD y que el índice de enfermedad vascular pulmonar es mayor en pacientes con SD con cardiopatía congénita. La metodología es clara, pero la muestra es muy pequeña en los tres grupos, por lo que no son confiables sus resultados.
10. El estudio de Stephen K. Wilson y col; realizado en Estados Unidos en 1979, es un estudio de casos y controles, en el que se compararon pacientes con y sin SD, y con y sin cardiopatía congénita, se analizó el estudio histopatológico, concluyendo que los pacientes con SD no tienen más enfermedad vascular pulmonar que los pacientes sin SD. Sin embargo en este estudio la metodología no es clara, y el grupo de pacientes sin SD es tres veces mayor que el de los pacientes con SD, por lo que los resultados no son confiables.

11. El estudio de Tzeh Ping L Chi y col; realizado en Estados Unidos, es un estudio de casos y controles, en el que se compararon pacientes con y sin SD, se analizaron los cateterismos cardiacos, y la medición de las resistencias pulmonares encontrando que la PAP es más alta en pacientes con SD y cardiopatía congénita y que la hipertensión arterial pulmonar se presenta más precozmente en pacientes con SD. Sin embargo la metodología no es clara y la muestra de los pacientes con SD es mucho mayor que la de los pacientes sin SD, por lo que se pueden sobreestimar los resultados.

## DISCUSIÓN

Dos de los estudios en los que se investigó comparativamente los cambios pulmonares a nivel histopatológico mostraron que los pacientes con SD tienen enfermedad vascular pulmonar más severa y a edad más temprana; y el otro estudio menciona que los cambios pulmonares son similares en pacientes con y sin SD; sin embargo, los tres estudios carecen de validez externa, por lo que sus resultados no son extrapolables a la población general.

En 8 artículos se realizó estudio hemodinámico y los resultados fueron muy contradictorios: 4 de ellos mencionan que no hubo diferencia en la PAP en el grupo con y sin SD, y en los otros 4, se encontró que la PAP es mayor en los pacientes con SD. Sin embargo, 6 de los artículos carecen de rigor metodológico, y los 2 artículos en que la metodología es buena, tienen intervalos de confianza muy amplios en el tamaño de muestra, por lo que no pueden considerarse sus resultados como verdaderos.

Llamó la atención el número limitado de artículos que se encontraron. No se encontró ningún artículo de revisión sistemática o metaanálisis.

Los resultados continúan siendo contradictorios, de los 11 estudios incluidos, únicamente 2 tienen alto rigor metodológico, sin embargo en ambos estudios el intervalo de confianza en la muestra es muy amplio y los resultados son totalmente contradictorios.

El mejor estudio que encontramos en la literatura es el artículo mexicano de Clara Vázquez, en el que la metodología es muy completa, sin embargo, el número de pacientes es muy pequeño, por lo que no se pueden asumir como verdaderos sus resultados.

Ninguno de los estudios señala cómo se obtuvo el tamaño de muestra. El cálculo de tamaño de muestra para estudios de cohorte, efectuado por nosotros, con base en el intervalo de confianza, señala que debería haber al menos 34 pacientes en cada una de los grupos estudiados. Lo anterior

significa que los estudios revisados son útiles, pero no determinantes en sus conclusiones.

## **CONFLICTO DE INTERÉS**

Ninguno de los estudios incluidos presentó conflicto de interés.

Ninguno de los autores de este trabajo es autor de alguno de los estudios incluidos.

## CONCLUSIONES

1. Existe gran heterogeneidad en las variables analizadas en los pocos estudios encontrados, por lo que no se puede hacer una conclusión definitiva.
2. A pesar de que hay muchos niños con SD, y la mitad de ellos tienen cardiopatías congénitas con HAP, y por lo tanto es tema cardiológico de gran importancia, los estudios realizados no permiten llegar a una conclusión definitiva.
3. Los criterios de diagnóstico y manejo en los diferentes hospitales acerca del diagnóstico y tratamiento de pacientes con SD e HAP dependen más de la impresión o experiencia grupal, que de la aplicación de medicina basada en la evidencia científica, ya que el número de estudios que hay al respecto es muy limitado y éstos carecen de rigor metodológico.
4. No existen metaanálisis, ni revisiones sistemáticas publicadas en la literatura.
5. Los resultados continúan siendo contradictorios, de los 11 estudios incluidos, únicamente 2 tienen alto rigor metodológico, sin embargo en ambos estudios el intervalo de confianza en la muestra es muy amplio y los resultados son totalmente contradictorios.
6. Se requiere reevaluar nuevas evidencias, ya que es necesario conocer si la etnia racial u otros factores ambientales como la altura a la que se encuentran los pacientes, son responsables de la heterogeneidad de los resultados obtenidos a la fecha.
7. Es necesario y urgente realizar en nuestro medio, estudios con protocolos bien definidos, que incluyan muestras de pacientes realmente representativas de la población, así mismo, homogeneizar las variables analizadas, para poder llegar a una conclusión definitiva sobre un tema tan controvertido.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tumban TR, Shields MD, Craig BG, Mulholland HC, Kevin NC. Congenital Heart Disease in Down's syndrome: two year prospective early screening. *BMJ* 1991;302:1425-7.
2. Rowe RD, Uchida IA. Cardiac malformations in mongolism: a prospective study of 184 mongoloid children. *Amj Med* 1961;31:726-35.
3. Cullum L, Liebman J. The association of congenital heart disease with Down's syndrome (Mongolism). *Am.J Cardiol* 1969;24:354-7.
4. Shaher RM, Farina MA, Porter IH, Bishop M. Clinical aspects of congenital heart disease in mongolism. *AmJ Cardiol* 1972;29:497-503.
5. Rubens FJ, Pozzo MB, Pablos HJ, Calderon JC, Castrejon UR. Heart Malformations in Children With Down Syndrome. *Rev Esp Cardiol* 2003;56(9):894-9.
6. Rodríguez LH, Reyes JN. Cardiopatías congénitas en el síndrome de Down. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1984;41:622-5.
7. Stoll C, Alembik Y, Dott B, Roth MP. Study of Down syndrome in 238,942 consecutive births. *Ann Genet* 1998;41:44-51.
8. Frid C, Drott P, Lundell B, Rasmussen F, Anneren G. Mortality in Down's syndrome in relation to congenital malformations. *J Intellect Disabil Res* 1999 Jun;43(Pt 3):324-41.
9. Ferencz CH, Neill C, Boughman J, Rubin J, Brenner J, Perry L. Congenital cardiovascular malformations associated with chromosome abnormalities: an epidemiologic study. *J Pediatr* 1989;114:79-86.
10. Park SC, Mathews AR, Zuberbuhler RJ, Rowe RD, Neches WH, Cora CL. Down syndrome with congenital heart malformation. *Am J Dis Child* 1977;131:29-33.
11. Marino B, Papa M, Guccione P, Corno A, Morasini M, Calabaro R. Ventricular septal defect in Down syndrome with congenital heart malformation. *Am J Dis Child* 1990;144:544-5.
12. Masrino B, Corno A, Guccione P, Marceletti C. Ventricular septal defect and Down's syndrome. *Lancet* 1991;337:245-6.
13. Vida VL, et al. Congenital cardiac disease in children with Down's syndrome in Guatemala. *Cardiol Young* 2005 Jun;15(3):286-90.

14. Calderon CJ, et al. Surgical results of congenital heart defects in children with Down's syndrome. *Arch Cardiol Mex* 2004 Jan-Mar;74(1):39-44.
15. Greenwood RD, Nadas AS. The clinical course of cardiac disease in Down's syndrome. *Pediatrics* 1976 Dec;58(6):893-7.
16. Simonneau G, Galie N, Rubin L et al. Clinical classification of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:S5-12.
17. Hatano S, Strasser T. World Health Organization 1975 primary pulmonary hypertension. Geneva: WHO; 1975.
18. Task Force members. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. *European Heart Journal* 2004;25: 2243-2278.
19. Daliento L, Somerville J, Presbitero P et al. Eisenmenger syndrome. Factors relating to deterioration and death. *Eur Heart J* 1998;19:1845-55.
20. Besterman E. Atrial septal defects with pulmonary hypertension. *Br Heart J* 1961;23:587-98.
21. Hoffman JE, Rudolph AM. The natural history of ventricular septal defects in infancy. *Am J Cardiol* 1985;16:634-53.
22. Steele P, Fuster V, Cohen M et al. Isolated atrial septal defect with pulmonary vascular obstructive disease: long-term follow-up and prediction of outcome after surgical correction. *Circulation* 1987;76:1037-42.
23. Kidd L, Driscoll D, Gersony W et al. Second natural history study of congenital heart defects. Results of treatment of patients with ventricular septal defects. *Circulation* 1993;87:138-51.
24. Neumayer U, Stone S, Somerville J. Small ventricular septal defects in adults. *Eur Heart J* 1988;19:1573-82.
25. Chi TPL: The pulmonary vascular bed in children with Down syndrome. *J Pediatr* 1986 (1975) 533
26. Cooney TP, WM Thurlbeck: Pulmonary hypoplasia in Down's syndrome. *N Engl J Med* 307 (1982) 1170
27. Cooney TP, PJ Wentworth, WM Thurlbeck: Diminished radial count is found only postnatally in Down's syndrome. *Pediatr Pulmonol* 5 (1988) 204.
28. Schloo BL, GF Vawter, LM Reid: Down syndrome: patterns of disturbed lung growth. *Hum Pathol* 22 (1991) 919

29. Soudon P, M Stijns, M Tremouroux-Wattiez, A Vliers: Precocity of pulmonary vascular obstruction of Down's syndrome. *Eur J Cardiol* 2 (1975) 473
30. Yamaki S, T Horiuchi, Y Sekino: Quantitative analysis of pulmonary vascular disease in simple cardiac anomalies with the Down syndrome. *Am J Cardiol* 51 (1983) 1502.
31. Wilson NJ, Gavalaki E, Newman CGH. Complete atrioventricular septal defect in the presence of Down syndrome. *Lancet* 1985;ii:834.
32. Johnson AM. Management of cardiac disease in Down's syndrome. *Devel Med Child Neurol* 1978;20:220-3.
33. Newfeld E, Sher M, Paul MH, Nikaidoh H - Pulmonary vascular disease in complete atrioventricular canal defects. *Am J Cardiol* 1977; 39: 721-6.
34. Clapp S, Perry BL, Farooki ZQ et al - Down's syndrome, common atrioventricular canal, and pulmonary vascular obstructive disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 100: 115-21.
35. Wagenvoort CA, Wagenvoort N, Draulans-Noe Y. Reversibility of plexogenic pulmonary arteriopathy following banding of the pulmonary artery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984; 87: 876– 886.
36. Heath D, Edwards JE. Pathology of hypertensive vascular disease: A description of six grades of structural changes in the pulmonary arteries with special reference to congenital cardiac defects. *Circulation* 1958; 18: 533– 547.
37. Yamaki S, Abe A, Endo M, Tanaka T, Tabayashi K, Takahashi T. Surgical indication for congenital heart disease with extremely thickened media of small pulmonary arteries. *Ann Thorac Surg* 1998; 66: 1560– 1564.
38. Yamaki S, Yasui H, Kado H, Yonenaga K, Nakamura Y, Kikuchi T, et al. Pulmonary vascular disease and operative indications in complete atrioventricular canal defect in early infancy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106: 398 – 405.
39. Borowski A, Zeuchner M, Schickendantz S, Korb H. Down syndrome as a factor influencing hemodynamic response to pulmonary artery banding. *Pediatr Cardiol* 1996; 17: 375 – 381.

40. Scriver CH R, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. The metabolic and molecular bases of inherited disease. Vol I. 7th ed. New York: McGraw Hill, 1995; p. 749-94.
41. Hayes C, Johnson Z, Thornton L, Fogarty J, Lyons R, O'Connor M, et al. Ten year survival of Down syndrome births. *Int J Epidemiol* 1997;4:822-21.
42. Thieren et al. Congenital heart diseases and obstructive pulmonary vascular diseases in Down's syndrome. Apropos of 142 children with trisomy 21. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1988 May;81(5):655-61.
43. Spicer RL. Cardiovascular disease in Down syndrome. *Pediatr Clin North Am.* 1984 Dec; 31(6):1331-43.
44. Ferrin LM, et al. Complete atrioventricular septal defect. Anatomic-functional correlation between patients with and without Down's syndrome. *Arq Bras Cardiol.* 1997 Jul;69(1):19-23.
45. Wilson SK, Hutchins GM, Neill CA. Hypertensive pulmonary vascular disease in Down syndrome. *J Pediatr.* 1979 Nov;95(5 Pt 1):722-6.
46. Vazquez AC, Lomeli C, Buendia A, Vargas BJ. Pulmonary hipertensión in children with Down's syndrome and congenital heart disease. Is it really more severe? *Arch Cardiol Mex.* 2006 jan-Mar;76(1):16-27.
47. Frontera IP, Cabezuelo HG. Natural and modified history of complete atrioventricular septal defect-a 17 year study. *Arch Dis Child* 1990;65:964-7.
48. Kortenhorst MS, Hazekamp MG, Rammeloo LA, Schoof PH, Ottenkamp J. Complete atrioventricular septal defect in children with Down's syndrome: good results of surgical correction at younger ages. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2005 Mar 12;149(11):589-93.
49. Hals J, Hagemo PS, Thaulow E, Sorland SJ. Pulmonary vascular resistance in complete atrioventricular septal defect. A comparison between children with and without Down's syndrome. *Acta Pediatr* 1993 Jun-Jul;82(6-7):595-8.
50. Reller MD, Morn's CD. Is Down syndrome a risk factor for poor outcome after repair of congenital heart defects? *J Pediatr* 1998; 132: 738-741.
51. Rizolli G, Mazzucco A, Maizza F, et al. Does Down syndrome affect prognosis of surgically managed atrioventricular canal defects? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104: 945-953.

52. Pozzi M, Remig J, Fimmers R, Urban AE. Atrioventricular septal defects: analysis of short and long-term results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101: 138-142.
53. Sondheimer HM, Craig JB, Blackman MS. Unequal cardiac care for children with Down's syndrome. *Am J Dis Child* 1985;139:68-70.
54. Marais B, Kalis NN, Shipton S, Van Der Merwe P, Phipps P. Complete atrioventricular septal defect. *Cardiovasc J S Afr*. 2000 Aug;11(4):210-214.
55. Savulescu J. Resources, Down's syndrome, and cardiac surgery. *BMJ* 2001; 322: 875-876.
56. Leonard S, Bower C, Petterson B, Leonard H. Survival of infants born with Down's syndrome: 1980-96. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2000; 14: 163-171.
57. Kameyama T, Ando F, Okamoto F, Hanada M, Yamanaka K, Sasahashi N, et al. The effect of modified ultrafiltration in pediatric open heart surgery. *Ann Thorac Surg*. 2000;6:19-26.
58. Journois D, Pouard P, Mauriat P, Malhere T, Vouhe P, Safran D. Inhaled nitric oxide as a therapy for pulmonary hypertension after operations for congenital heart defects. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1994;107:1129-35.
59. Miller OI, Tang SF, Keech A, Pigott NB, Beller E, Celermajer DS. Inhaled nitric oxide and prevention of pulmonary hypertension after congenital heart surgery: a randomised double-blind study. *Lancet*. 2000;356:1464-9.
60. Lindberg L, Olsson KA, Jogi P, Jonmarker C. How common is severe pulmonary hypertension after pediatric cardiac surgery? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;123: 1155-63.
61. Chi TL, Krovets LJ. The pulmonary vascular bed in children with Down syndrome. *J Pediatr* 1975; 86: 533 - 538.
62. Silverman N, Levitsky S, Fisher E, DuBrow I, Hastreiter A, Scagliotti D. Efficacy of pulmonary artery banding in infants with complete atrioventricular canal. *Circulation* 1983; 68: II-148 - II-153.
63. Glasson EJ, Sullivan SG, Hussain R, Petterson BA, Montgomery PD, Bittles AH. The changing survival profile of people with Down's syndrome: implications for genetic counselling. *Clin Genet* 2002; 62: 390-393.

64. Hijii T, Fukushige J, Igarashi H, Takahashi N, Ueda K. Life expectancy and social adaptation in individuals with Down syndrome with and without surgery for congenital heart disease. *Clin Pediatr* 1997; 36: 327-332.
65. Paravathy U, et al. Surgical experience with congenital disease in Down's syndrome. *Indian Heart J.* 2000 Jul-Aug;52(4):438-41.
66. Baciewicz FA, Melvin WS, Basilius D, Davis JT. Congenital heart disease in Down's syndrome patients: a decade of surgical experience. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1989 Dec;57(6):369-71.
67. Stos B, et al. Risks and benefits of cardiac surgery in Down's syndrome with congenital heart disease. *Arch Pediatr.* 2004 Oct;11(10):1197-201.
68. Goldberg CS, Gomez CA. Hypoplastic left heart syndrome: new developments and current controversies. *Semin Neonatol* 2003;8:461 -8.
69. Brown JW, Ruzmetov M, Okada Y, et al. Surgical results in patients with double outlet right ventricle: a 20-year experience. *Ann Thorac Surg* 2001;72:1630 -5.
70. Mahle WT, Spray TL, Wernovsky G, et al. Survival after reconstructive surgery for hypoplastic left heart syndrome: a 15-year experience from a single institution. *Circulation* 2000;102:III136-41.
71. Gentles TL, Gauvreau K, Mayer Jr JE, et al. Functional outcome after the Fontan operation: factors influencing late morbidity. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;114:392 -403 [discussion 404-5].
72. Ruey KR, Rodríguez MS, Lee MP, Klitzner TS. Risk factors for deaths occurring within 30 days and 1 year after hospital discharge for cardiac surgery among pediatric patients. *Am Heart J* 2006;152:386-293.
73. Jacobs JP, Mavroudis C, Jacobs ML, et al. Lessons learned from the data analysis of the second harvest (1998-2001) of the Society of Thoracic Surgeons (STS) Congenital Heart Surgery Database. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;26:18 - 37.
74. Brown KL, Ridout DA, Goldman AP, Hoskote A, Penny D. Risk factor for long intensive care unit stay after cardiopulmonary bypass in children. *Crit Care Med* 2003; 31: 28-33.
75. Kashima I, et al. Effect of Down's syndrome on perioperative and long term prognosis after ventricular septal defect repair. *Kyobu Geka* 2000 Oct;53(11):946-9.

76. Hartyanszky I, et al. Life expectancy in Down syndrome infants and children with congenital heart defects, 1974-1997. *Orv Hetil.* 2000 Sep;141(39):2119-22.
77. Formigari R, et al. Better surgical prognosis for patients with complete atrioventricular septal defect and Down's syndrome. *Ann Thorac Surg.* 2004 Aug;78(2):666-72.
78. Ohashi N, Matsushima M, Maeda M, Yamaki S. Two stage procedure for pulmonary vascular obstructive disease in Down síndrome with congenital Herat disease. *Circ J* 2006; 70: 1446–1450.
79. Seybold EW, Hoffmeister HE, Stunkat R. Palliative and corrective cardiac surgery in Down's syndrome. *Thoraxchir Vask Chir* 1976 Oct;24(5):424-30.
80. Guía JM, Bosch V, Castro FJ, Téllez C, Mercader B, Gracián M. Factores influyentes en la evolución de la mortalidad de las cardiopatías congénitas. Estudio sobre 1.216 niños en la Comunidad Autónoma de Murcia (1978-1990). *Rev Esp Cardiol* 2001;54:299-306.
81. Al-Hay AA, MacNeill SJ, Yacoub M, Shore DF, Shinebourne EA. Complete atrioventricular septal defect, Down syndrome, and surgical outcome risk factors. *Ann Thorac Surg.* 2003 Feb;75(2):412-21.
82. Redmond JM, et al. Complete atrioventricular septal defects: the influence of associated cardiac anomalies on surgical management and outcome. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1996;10(11):991-5.

## ESTUDIOS INCLUIDOS

AUTORES, AÑO DE PUBLICACIÓN PAIS	DISEÑO DEL ESTUDIO	CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES TAMAÑO DE MUESTRA	INTERVENCIÓN O VARIABLE ANALIZADA	RESULTADOS	NOTAS
1. Clara Vázquez; Catalina Lomelí 2006 México	Cohorte	I: 16 pacientes con SD y cardiopatía II: 14 pacientes sin SD con cardiopatía Edades: 6 meses a 18 años	Medición de la PAP y resistencias vasculares pulmonares por cateterismo cardiaco (con y sin oxígeno). Angiografía pulmonar.	PAP igual en ambos grupos con y sin oxígeno. Relación de resistencias pulmonares: sistémicas igual en ambos grupos. Angiografía pulmonar igual en ambos grupos.	La metodología es explícita, sin embargo a pesar de que ambos grupos tienen un número similar de pacientes, la muestra es pequeña, por lo que no puede tener validez externa.
2. Yasuda T, Tauchi N. 1999 Japón	Cohorte	Niños postoperados de cardiopatía congénita e HAP 6 con SD. 9 sin SD	Presión pulmonar, resistencias pulmonares, con, sin oxígeno y con óxido nítrico.	Sólo se compararon cuando se utilizó óxido nítrico sin encontrar diferencia significativa	La metodología no es explícita, solo existió un grupo de 15 pacientes y al final separaron a los que tenían SD para compararlos con los que no tenían trisomía 21.
3. Liliana Ferrin; Edgar Atik. 1997 Brasil	Casos y controles	Niños con canal AV. I: 55 pacientes con SD. II: 25 pacientes sin SD.	Medición de la PAP por ecocardiograma y cateterismo.	Mismo grado de insuficiencia de la válvula AV en ambos grupos. Mismas cifras de PAP en cateterismo en ambos grupos. Más insuficiencia cardiaca en pacientes sin SD. Más hiperreactividad vascular pulmonar en SD.	La metodología no es clara. El número de pacientes en el grupo sin SD es pequeño.

AUTORES, AÑO DE PUBLICACIÓN PAIS	DISEÑO DEL ESTUDIO	CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES TAMAÑO DE MUESTRA	INTERVENCIÓN O VARIABLE ANALIZADA	RESULTADOS	NOTAS
4. Borowski A, Zeuchner M. 1996 Alemania	Casos y controles	Niños con cardiopatía congénita postoperados de bandaje pulmonar. I: 17 con SD II: 39 sin SD	Cateterismo pre y postoperatorio: Saturación de oxígeno, relación de presión pulmonar/sistémica, relación de flujo pulmonar/sistémico y relación de resistencias pulmonares/sistémicas.	Resistencias pulmonares/sistémicas pre y postoperatorias mayores en SD. Respuesta hemodinámica al bandaje pulmonar más efectiva y sin relación a la edad en pacientes sin SD. En los pacientes con SD menores de 6 semanas de vida el bandaje pulmonar causó disminución en las resistencias pulmonares y no hubo cambios en las resistencias pulmonares de pacientes con SD operados después de las 6 semanas de vida.	La metodología es muy clara y explícita, tiene alto rigor metodológico, excepto por el amplio intervalo de confianza que existió en la muestra.
5. Okada H; Tsuboi H. 1993 Japón	Casos y controles	Niños postoperados de cierre de CIV con HAP: 12 con SD 20 sin SD	Cateterismo cardíaco pre y postoperatorio: Relación de resistencias pulmonares/sistémicas, índice cardíaco, índice de oxigenación	La relación de resistencias pulmonares disminuyó más en los pacientes con SD. El índice cardíaco y de oxigenación fue similar en ambos grupos. Un paciente con SD desarrollo crisis hipertensiva pulmonar. Ningún paciente tuvo síndrome de bajo gasto cardíaco, ningún paciente falleció.	El tamaño de muestra es pequeño.
6. Hals J, Hagemo P. 1993 Noruega	Casos y controles	Niños menores de 1 año con Canal AV 21 con SD 12 sin SD	Resistencias pulmonares con y sin oxígeno	Resistencias pulmonares (sin oxígeno) más altas en SD. Resistencias pulmonares (con oxígeno) similares en ambos grupos. Más resistencias pulmonares fijas en menores de un año en SD.	Carece de rigor metodológico.

AUTORES, AÑO DE PUBLICACIÓN PAIS	DISEÑO DEL ESTUDIO	CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES TAMAÑO DE MUESTRA	INTERVENCIÓN O VARIABLE ANALIZADA	RESULTADOS	NOTAS
7. Hasegawa n, Oshima M. 1990 Japón	Casos y controles	12 niños con cardiopatía y SD. 29 niños con cardiopatía sin SD.	Estudio histopatológico	Actividad de fosfatasa alcalina aumentada e incremento de células alveolares tipo II en SD. Cambios hipertensivos pulmonares a menor edad en SD. Cambios en la producción y secreción de surfactante en SD.	El intervalo de confianza es muy amplio, por lo que carece de validez externa.
8. Clapp S, Perry B. 1990 Estados Unidos	Casos y controles	Niños con Canal AV e HAP. 81 con SD. 40 sin SD.	Flujo pulmonar Resistencia vascular pulmonar	Pacientes con Canal AV y SD tienen mayor grado de elevación de las resistencias vasculares pulmonares en el primer año de vida y progresión más rápida a enfermedad vascular pulmonar obstructiva.	El grupo de pacientes con SD es el doble del de pacientes sin SD, por lo que se pueden sobrestimar los resultados.
9. Shigeo Yamaki; Togo Horiuchi 1983 Japón	Casos y controles	I: 21 pacientes con SD y cardiopatía. II: 20 pacientes sin SD con cardiopatía. III: 17 pacientes con Transposición de grandes vasos.	Estudio histopatológico (biopsia o autopsia)	Cambios histopatológicos más tempranos y más severos en pacientes con SD. El índice de enfermedad vascular pulmonar es mayor en SD con cardiopatía.	Buena metodología, muestra pequeña.

AUTORES AÑO DE PUBLICACIÓN PAIS	DISEÑO DEL ESTUDIO	CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES TAMAÑO DE MUESTRA	INTERVENCIÓN O VARIABLE ANALIZADA	RESULTADOS	NOTAS
10. Stephen K. Wilson; Grover M. Hutchins 1979 Estados Unidos	Casos y controles	I: 27 pacientes con SD sin cardiopatía. II: 15 pacientes con SD con cardiopatía. III: 40 pacientes con SD con canal AV. IV: 315 pacientes de control sin SD con cardiopatía. Edad: 26hr a 25 años	Estudio histopatológico (biopsia o autopsia)	Los pacientes con SD no tienen más enfermedad vascular pulmonar que los pacientes sin SD.	La metodología no muy clara y el grupo de pacientes sin SD es 3 veces mayor que la de los pacientes con SD, por lo que no son confiables los resultados.
11. Tzeh Ping L. Chi; L. Jerome Krovetz 1975 Estados Unidos	Casos y controles	I: 309 pacientes con SD. II: 89 pacientes sin SD. Edad: 16días a 17 años.	Cateterismo cardiaco Medición de resistencias pulmonares	Presión arterial pulmonar más alta en pacientes con SD y cardiopatía. HAP a menor edad en pacientes con SD.	Metodología no explícita. La muestra de los pacientes sin SD es muy pequeña.

### ESTUDIOS EXCLUIDOS DE LA REVISIÓN

AUTORES AÑO PUBLICACIÓN PAIS	DISEÑO DEL ESTUDIO	CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES TAMAÑO DE MUESTRA	INTERVENCIÓN O VARIABLE ANALIZADA	RESULTADOS	NOTAS
1. Mark D. Reller; Cynthia D. Morris 1998 Estados Unidos	Cohorte	289 pacientes con SD 3676 pacientes sin SD	Mortalidad	Los pacientes con SD y Canal AV tienen mayor mortalidad. La mortalidad en otras cardiopatías fue similar en ambos grupos.	La metodología es clara, sin embargo el número de pacientes en el grupo con SD es muy pequeño, por lo que no puede extrapolarse. No hay medición de la PAP.
2. M. A. Roussot; J. B. Lawrenson. 2006 Cape Town Sudáfrica	Casos y controles	I: 50 niños con SD. II: 50 niños sin SD.	Tipo de cardiopatía Evolución postoperatoria Estancia hospitalaria	Más frecuencia de Canal AV en SD. Misma estancia hospitalaria en ambos grupos. Mayor tasa de reoperación en SD. Misma evolución postoperatoria.	La metodología es explícita, son pocos pacientes aunque ambos grupos son similares. No hay medición de la PAP.
3. Thomas P. Cooney; William Thurlbeck 1982 Canadá	Descriptivo	9 niños y 1 adulto con hipoplasia pulmonar y cardiopatía, 3 de ellos con Síndrome de Down.	Estudio histopatológico (biopsia o autopsia)	Hipoplasia acinar en pacientes con SD. Espacios aéreos más grandes en SD. Menor área de lecho vascular pulmonar en SD.	Solo descriptivo, no existe análisis estadístico comparativo.