

**SÍNDROME DE DOWN: MANIFESTACIONES RESPIRATORIAS  
MÁS FRECUENTES EN NIÑOS QUE VIVEN EN ALTURAS.**

**CLARA LUCÍA GRIZALES RODRIGUEZ  
CARLOS ALBERTO CAMACHO GÓMEZ  
EDWIN CASTRO OROZCO**

**UNIVERSIDAD EL BOSQUE  
FACULTAD DE MEDICINA  
ESPECIALIZACION EN NEUMOLOGÍA PEDIATRICA  
BOGOTÁ  
2014**

**SÍNDROME DE DOWN: MANIFESTACIONES RESPIRATORIAS  
MÁS FRECUENTES EN NIÑOS QUE VIVEN EN ALTURAS.**

**Autores**

CLARA LUCÍA GRIZALES RODRIGUEZ  
Pediatra - Residente de Neumología Pediátrica  
CARLOS ALBERTO CAMACHO GÓMEZ  
Pediatra - Residente de Neumología Pediátrica  
EDWIN CASTRO OROZCO  
Neumólogo Pediatra

**Asesor Temático**

DANITZA STELLA MADERO OROSTEGUI  
Neumóloga Pediatra  
RICARDO ARISTIZABAL DUQUE  
Neumólogo Pediatra

**Asesor Epidemiológico**

CARLOS ENRIQUE RODRIGUEZ  
Neumólogo Pediatra  
Msc Epidemiología Clínica

**UNIVERSIDAD EL BOSQUE  
FACULTAD DE MEDICINA  
ESPECIALIZACION EN NEUMOLOGÍA PEDIATRICA  
BOGOTÁ  
2014**

# **TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**

## **I. IDENTIFICACIÓN**

### **I.I Título**

Síndrome de down: manifestaciones respiratorias más frecuentes en niños que viven en alturas.

### **I.II Autores**

Clara Lucía Grizales Rodriguez. Residente de Neumología Pediátrica.  
Carlos Alberto Camacho Gómez. Residente de Neumología Pediátrica.  
Edwin Castro Orozco. Neumólogo Pediatra.

### **I.III Asesor Temático**

Ricardo Aristizábal Dúque. Neumólogo Pediatra. Director postgrado Neumología Pediátrica. Universidad El Bosque. Hospital Santa Clara.  
Danitza Stella Madero Orostegui. Neumóloga Pediatra.

### **I.IV Asesor Metodológico**

Carlos Enrique Rodriguez Martinez. Neumólogo Pediatra. Msc Epidemiología Clínica.

### **I.V Especialidad**

Neumología Pediátrica.

### **I.VI Instituciones Participantes**

Corporación Síndrome de Down.  
Hospital Santa Clara ESE.  
Universidad El Bosque.

### **I.VII Facultad**

Medicina

### **I.VIII Nivel de formación**

Postgrado

### **I.IX Tipo de documento**

Trabajo de grado.

## **AGRADECIMIENTOS**

A la Corporación Síndrome de Down, su directora, docentes, padres de familia y pacientes por toda la ayuda prestada para la realización de este trabajo.

Dr. Dennis Rosen, Neumólogo pediatra del Boston Children´s Hospital por su asesoría científica y personal.

Nota de salvedad de responsabilidad institucional

“La Universidad El Bosque, no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en este trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo, en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”

## TABLA DE CONTENIDO

Introducción	1
1. Problema	3
1.1 Planteamiento del Problema	3
1.2 Formulación de la Pregunta de investigación	3
2. Justificación	4
2.1 Plausibilidad	4
2.2 Factibilidad	5
3. Objetivos	6
3.1 Objetivos Específicos	6
3.2 Objetivos Generales	6
4. Marco Teórico	7
5. Materiales y Métodos	20
5.1 Tipo de Estudio	20
5.2 Población	20
5.3 Muestra	20
5.3.1 Criterios de Inclusión	21
5.3.2 Criterios de Exclusión	21
5.4 Variables del Estudio	21
5.4.1 Definición y operacionalización de las variables	21
5.5 Fuentes de Información	32
5.6 Diseño del Estudio	33
5.7 Plan de procesamiento y Análisis de Datos	33
5.8 Consideraciones Éticas	34
6. Resultados	35
7. Discusión	45
8. Conclusiones	52
9. Limitaciones del Estudio	53
Bibliografía	
Anexos	

## **Resumen.**

**Introducción.** El síndrome de Down es una de las anomalías cromosómicas más frecuentes que presenta compromiso de diversos órganos y en especial del sistema respiratorio. **Objetivos.** Conocer cuáles son las complicaciones respiratorias más frecuentes en los niños con síndrome de Down que viven a 2640 metros sobre el nivel del mar. **Materiales y métodos.** Estudio Tipo descriptivo de corte transversal, con pacientes entre los 0 – 20 años con Síndrome de Down que asistieron a consulta externa de Hospital Santa Clara ESE (Bogotá) y a la Corporación Síndrome de Down, del 12 de agosto al 22 de octubre de 2013. **Resultados.** 111 pacientes valorados, 63 (57%) masculino y 48 (43%) femenino. La edad mediana de 61 meses (5 años) con una edad mínima de 5 meses y máxima de 251 meses (20,9 años). La media de hospitalización por problemas respiratorios fue de 4,06 veces, con un diagnóstico de bronquiolitis en un 55,9% (62), neumonía 44,1% (49), bronconeumonía 31,5% (35), Síndrome broncoobstructivo 14,4% (16), crisis asmática 4,5% (5), displasia broncopulmonar 3,6%(4), entre otros. Un 71% (79) habían ingresado a Unidad de cuidados intensivos, pero con una tasa de intubación del 28,8% (31). Entre los síntomas persistentes se encontró 73% (81) ronquido, 35% (39) prurito nasal, 34% (32) prurito ocular, 29% (31) estornudos, 20% (22) estridor, 18% (20) tos diurna, 15% (17) tos nocturna, 14% (16) tos con alimentos, 14% (16) tos con llanto, 12% (13) tos con ejercicio, 11% (12) tos con risa, 4% (4) respiradores orales y 1% (1) estridor. 45%(50) de los pacientes no usaban ningún medicamento. 49% (54) tenían una polisomnografía prequirúrgica en donde se encontraron 41% (22) apneas obstructivas, 37% (20) apneas mixtas, 13% (7) normales, 9% (5) apneas centrales, de las cuales 34% (16) fueron severas, 34% (16) moderadas y 32% (15) leves. En 15 estudios de polisomnografía posterior a adenoamigdalectomía, se hallaron 43% (6) apneas obstructivas, 22%(4) apneas mixtas, 21% (3) normales y 14% (2) apneas centrales, de las cuales 64% (7) fueron leves, 18% (2) moderadas y severas. 40 pacientes tuvieron hipertensión pulmonar en último ecocardiograma con una presentación de severidad caracterizada como leve (30 a 44mmHg) 73% (35), severa (> 70mmHg) 17% (8) y moderada (45 – 69 mmHg) 10% (5). **Conclusiones.** Los síntomas respiratorios persistentes altos, predominaron sobre los síntomas bajos en la población analizada en la ciudad de Bogotá. Solamente la mitad de los pacientes se les había practicado polisomnografía al menos una vez, encontrando cómo las apneas de tipo obstructivo siguen siendo el principal hallazgo en esta población de pacientes. A su vez se documentó cómo los pacientes que tenían apneas de tipo obstructivo y que fueron llevados a adenoamigdalectomía, persistieron en un bajo grado con este mismo hallazgo. Al comparar nuestro estudio con el de otros autores a nivel del mar, no encontramos diferencias significativas en cuanto a hipertensión pulmonar.

**Palabras clave:** Síndrome de Down, trastornos del sueño, hipertensión pulmonar, síntomas respiratorios.

**Abstract.**

**Background.** Down syndrome is one of the most frequent cromosomopathies, with diverse compromise of the body systems and specially of the respiratory system. **Objectives.** To know which are the most frequent respiratory complications in children with Down syndrome who live at 2640 meters above the sea level. **Methods.** Descriptive cross sectional study was made with patients aged 0 to 20 years with down syndrome that attend clinics at Hospital Santa Clara ESE (Bogotá) and Corporación Síndrome de Down, from August 12 to october 22nd 2013. **Results.** 111 patients were evaluated, 63 (57%) male and 48 (43%) female. Median age was 61 months (5 years) with a minimum of 5 months and maximum of 251 months old (20,9 years). Mean hospitalization for respiratory complications was 4,06 times, with a diagnosis of bronchiolitis in 55,9%(62), pneumonia 44,1% (49), bronchopneumonia 31,5% (35), Obstructive syndrome 14,4% (16), asthma attack 4,5% (5), bronchopulmonary displasia 3,6% (4), among others. 71% (79) had been admitted to the intensive care unit but only 28,8% (31) needed intubation. Persistent respiratory symptoms were snoring in 73% (81), itchy nose 35% (39), itchy eyes 34% (32), sneezing 29%(31), stridor 20% (22), daily cough 18% (20), night cough 15% (17), cough with meals 14% (16), cough while crying 14% (16), cough associated with excercise 12% (13), cough while laughing 11% (12), oral respiration 4% (4), and stridor 1% (1). 45% (50) of the patients didn't use any medications. 49% (54) had a polisomnogram before surgery with 41% (22) obstructive apneas, 37% (20) mixed apneas, 13% (7) normal, 9% (5) central apneas, out of which 34% (16) were severe, 34% (16) moderate, and 32% (15) mild. In 15 polisomnograms performed after surgery (adenoamigdalectomy), we found 43% (6) obstructive apneas, 22% (4) mixed apneas, 21% (3) normal and 14% (2) central apneas, out of which 64% (7) were mild and 18% (2) were moderate and severe. 40 patients had pulmonary hypertension in their last echocardiogram with a severity of mild (30 a 44mmHg) 73% (35), severe (> 70mmHg) 17% (8), and moderate (45 – 69 mmHg) 10% (5). **Conclusions.** Upper respiratory symptoms prevailed comparing to lower respiratory symptoms in children with trisomy 21. Half of the patients analyzed had a polisomnogram at least once, obstructive apnea being the most common finding in these patients. We found that even after surgery, mild obstructive apneas are persistent. When we compared our study with others performed at sea level, we did not find any significant differences regarding pulmonary hypertension.

**Key words:** Down syndrome, sleep disorders, pulmonary hypertension, respiratory symptoms.

## **Introduccion**

El síndrome de Down (SD) causado por la trisomía en el cromosoma 21, es una de las anomalías cromosómicas más frecuentes, que afecta alrededor de 1 de cada 600 a 800 recién nacidos vivos.

Aunque el enfoque primario en este grupo poblacional es siempre las malformaciones cardiovasculares, la reparación quirúrgica de estas les permite poder llegar a tener una sobrevida estimada de 60 años (1,2).

Las guías de manejo de pacientes con Síndrome de Down, hacen un énfasis importante en como las diversas complicaciones en el sistema respiratorio, predispone a este grupo de niños a una alta morbilidad y mortalidad, por lo que es fundamental conocer este tipo de hallazgos en ellos.

Se ha planteado como los problemas respiratorios y específicamente los problemas infecciosos, son causantes de ingresos hospitalarios hasta en un 42% de ellos (2), lo cual incrementa costos para un sistema de salud como el nuestro.



## **1. Problema**

### *1.1 Planteamiento del problema*

El Síndrome de Down es una de las cromosomopatías más frecuentes a nivel mundial, con una incidencia de aproximadamente 1 de cada 700 a 800 recién nacidos vivos (3), sin predilección por raza o condición social.

Es indispensable para el personal médico, y en especial para el grupo de Pediatras poder reconocer este síndrome, que presenta diferentes malformaciones en todos los sistemas del organismo y de manera importante en el Respiratorio.

Se ha descrito como las diversas malformaciones a nivel Cardiovascular, Respiratorio e Inmunológico influyen para que estos pacientes tengan una predisposición importante para hacer síndrome de apnea obstructiva del sueño, infecciones recurrentes del sistema respiratorio e hipertensión pulmonar, por lo que las diversas guías de manejo en este grupo poblacional indica que deben vivir a nivel del mar para evitar este tipo de complicaciones; sin embargo, teniendo en cuenta que en la ciudad de Bogotá viven niños con Síndrome de Down, es importante poder describir y conocer cuáles son los hallazgos más importantes desde el punto de vista respiratorio en este grupo de pacientes a los que los Neumólogos pediatras nos vemos enfrentados.

### *1.2 Formulación de la pregunta de investigación.*

¿Cuáles son las manifestaciones respiratorias más frecuentes en niños con Síndrome de Down que viven en Bogotá, Colombia?

## **2. Justificación**

Sabiendo que el Síndrome de Down es encontrado de forma importante en la población pediátrica y como sus complicaciones desde el punto de vista respiratorio, aumenta su morbilidad, mortalidad y costos para un sistema de salud, es fundamental conocer cuáles son las complicaciones más frecuentes en este grupo de pacientes.

Las guías de manejo para este grupo poblacional son enfáticas en que se debe explicar a los familiares de niños con SD, que estos niños no deben ser expuestos a alturas por riesgos de mayores complicaciones desde el punto de vista pulmonar y específicamente riesgos de edema pulmonar e hipertensión pulmonar; es preciso definir cuáles son las complicaciones más frecuentes respiratorias que se encuentran en nuestra ciudad que está ubicada a 2640 metros sobre el nivel del mar y en donde se hallan un número importante de pacientes con esta cromosopatía.

### *2.1 Plausibilidad*

Se espera que los resultados de la investigación permitan identificar los síntomas respiratorios más frecuentes en la población infantil con Síndrome de Down en Bogotá (Colombia), permitiendo un diagnóstico precoz y tratamiento oportuno, así logrando mejorar la calidad de vida de estos niños y sus familias optimizando los recursos disponibles, disminuyendo la morbilidad, costos y muerte.

## *2.2 Factibilidad*

Ese trabajo fue de fácil realización por ser de bajo costo, ya que se contó con el recurso humano suficiente para recolectar la información y la tecnología adecuada para desarrollar la investigación.

### **3. Objetivos**

#### *3.1 Objetivo General*

Conocer cuáles son las complicaciones respiratorias más frecuentes en los niños con síndrome de Down que viven a 2640 metros sobre el nivel del mar.

#### *3.2 Objetivos Específicos*

1. Caracterizar demográficamente los pacientes con trisomía 21 de la Corporación Síndrome de Down y el Hospital Santa Clara que viven en la ciudad de Bogotá; teniendo en cuenta la edad, sexo y afiliación al sistema de seguridad social colombiano.
2. Determinar las comorbilidades existente en los pacientes analizados.
3. Establecer la cantidad y los motivos de hospitalización en los menores incluidos; de igual forma, documentar ingresos a unidades de cuidados intensivos y empleo de ventilación mecánica.
4. Identificar los síntomas respiratorios altos y bajos persistentes en los pacientes incluidos.
5. Conocer las medidas terapéuticas empleadas en los menores (medicamentos, oxígeno y cirugía de vía aérea superior).
6. Describir los hallazgos polisomnográficos y ecocardiográficos en los pacientes del estudio.

## 4. Marco Teórico

### *Historia*

En el año de 1866 en Inglaterra, el médico John Langdon Haydon Down encontró un grupo de pacientes con diferentes grados de retardo mental y fisionomía similar dada por las hendiduras palpebrales hacia arriba y la facies aplanadas semejantes a la raza asiática, por lo que les dio inicialmente el nombre de “Mongolismo”, término que debió abolirse por estar presente en todas las razas humanas (4).

Jerome Lejeune, un genetista francés en 1958, descubrió que este síndrome descrito casi 100 años antes, se debía a una alteración cromosómica en la posición 21 (5). Pero fue solo hasta finales de siglo XX e inicio del XXI que los avances en genética molecular brindaron nuevas herramientas para afrontar uno de los mayores desafíos, que es la comprensión de la fisiopatogenia de los diferentes aspectos del síndrome, cuyo objeto es desarrollar estrategias terapéuticas más eficaces (6,7).

### *Incidencia*

El Síndrome de Down (SD) tiene una incidencia alrededor de 1 en 700 recién nacidos vivos (RNV) y 1 en 150 concepciones, dada el alto índice de abortos espontáneos (43%) y el riesgo de mortinato (12%). Existe una relación hombre/mujer al nacimiento de 1,5:7 (3).

Cuando se empezó a hacer descripción del síndrome, se consideraba que la edad avanzada materna estaba relacionada, sin embargo nuevas estadísticas han establecido que hasta en el 80% de los casos estos niños nacen de madres menores de 35 años y más frecuentemente en

madres adolescentes (6,8). El riesgo de ocurrencia de acuerdo a la edad materna es entre los 15 y los 24 años: 1/1.300, entre los 25 y los 29 años: 1/1.100, a los 35 años 1/350, a los 40 años: 1/100 y a los 45 años: 1/25 (6).

### *Citogenética*

Citogenéticamente se sabe que cada célula humana contiene en su núcleo 46 cromosomas (con excepción de los gametos que contienen 23 cromosomas cada uno) organizados en 23 pares de cromosomas homólogos: 22 pares de autosomas (morfológicamente idénticos en el varón y la mujer) y un par sexual: XX para el sexo femenino y XY para el masculino (6). Los cromosomas presentan una constricción denominada centrómero, que los divide en los denominados brazo corto (p) y brazo largo (q). Por nomenclatura, el cariotipo femenino normal se define como: 46 XX y el masculino: 46 XY, en donde 46 es el número total de cromosomas y XX o XY la fórmula sexual (6,9). Cuando hay alteración en el número de cromosomas, se le denomina “anomalías numéricas” y de este grupo las más frecuentes son las *aneuploidías*, donde sobra o falta un cromosoma completo (trisomías: 47 cromosomas; monosomías: 45 cromosomas) y son siempre desbalanceadas (6). Debido a que en general un cromosoma o un fragmento cromosómico suele contener múltiples genes, las alteraciones desbalanceadas frecuentemente determinan retardo mental (RM) y alteraciones morfológicas con un alto riesgo de mortalidad (6).

Patterson y Cabelof (10), en su estudio sugieren como la trisomía en el cromosoma 21 impide la adecuada reparación de base de excisión de ADN (BER) lo cual contribuye a una inestabilidad genómica y el envejecimiento prematuro de este grupo de pacientes.

Los trastornos cromosómicos más frecuentes observados en recién nacidos son las aneuploidías y, dentro de ellas, la más frecuente es la trisomía del cromosoma 21 (T21) cuyo fenotipo clínico es el Síndrome de Down (6). Desde el punto de vista citogenético, el Síndrome de Down puede producirse por: 1) trisomía 21 libre (95%), 2) mosaicismos (2-4%), 3) traslocación robertsoniana (2-4%) y 4) otros reordenamientos estructurales (<1%) (9,11).

1) Trisomía 21 libre: Esta constitución se observa en el 95% de los niños con Síndrome de Down. Existen tres copias libres del cromosoma 21, en vez de las dos normales y su ocurrencia está en función de la edad materna (6). El cariotipo informado es como 47XY +21 si es hombre o 47XX + 21 si es mujer. Esta anomalía ocurre más frecuentemente en hijos de madres con edades avanzadas (35 años o más). La causa cierta de este fenómeno aún se ignora y existen diferentes teorías al respecto. Una de las más aceptadas refiere que la no disyunción estaría relacionada con un menor intercambio de cromátides (o recombinación) durante la meiosis (9,12). Mediante estudios del ADN ha podido establecerse que, en sólo alrededor del 5% de los casos, el cromosoma 21 extra es de origen paterno (10,13).

2. *Translocación robertsoniana (Trb)*: Se denomina translocación robertsoniana a la fusión de dos cromosomas acrocéntricos por su centrómero, con pérdida del material satélite de sus brazos cortos (esta pérdida no implica repercusiones clínicas ya que los brazos cortos están compuestos por ADN redundante) (6,10,13). Se forma así un cromosoma compuesto por los brazos largos de los cromosomas fusionados. *Este tipo de alteración estructural se observa en alrededor del 2-4% de los casos de SD y la más frecuente es la Trb 14 y 21. No*

se ha encontrado vinculación entre estas anomalías y la edad materna. Las translocaciones pueden ser de origen familiar en alrededor del 50% de los casos, o de “novo”, es decir no heredadas. En este último caso, los cariotipos parentales son normales (13).

*3. Alteraciones estructurales diferentes de Trb:* En muy raros casos, una copia extra del cromosoma 21 o parte de él puede encontrarse como parte de reordenamientos cromosómicos diversos (6). Los casos que presentan por triplicado solo una parte del cromosoma 21 han sido material de intensos estudios, con el objeto de identificar si existe una región particular del cromosoma que se pueda vincular al fenotipo Síndrome de Down. En los casos muy infrecuentes donde el fenotipo del SD no ofrece demasiadas dudas y el cariotipo es aparentemente normal, por no haber detectado un mosaicismo de T21, deben efectuarse estudios más profundos con técnicas de FISH, específicas para cromosoma 21, a los fines de descartar micro ordenamientos estructurales indetectables por las técnicas del cariotipo convencional (11).

### *Fenotipo*

Hall describió 10 signos comunes en el recién nacido con SD (14): cara chata (90%), reflejo de Moro débil (85%), hipotonía, hiperlaxitud articular, excesiva piel en la nuca y hendiduras palpebrales hacia arriba (80%), displasia de cadera (70%), orejas pequeñas con hélices plegados, clinodactilia del quinto dedo (60%) y pliegue palmar único (45%). Al menos 4 de las características citadas existen en todos los neonatos con síndrome de Down, mientras que 6 o más están presentes en un 89% (ver tabla 1).

TABLA 1. Rasgos fenotípicos más frecuentes del síndrome de Down

<b>RASGOS FENOTÍPICOS</b>	<b>DESCRIPCIÓN</b>	<b>PORCENTAJE (%)</b>
Craneofaciales	Puente nasal deprimido	61%
	Braquicefalia	76%
Oculares	Hendiduras Palpebrales hacia arriba	79%
	Epicanto	48%
	Manchas de Brushfield	53%
	Estrabismo	22%
	Nistagmus	11%
Auriculares	Orejas displásicas	53%
	Ausencia de lóbulo	70%
Orales	Boca abierta (Respiración oral)	61%
	Fisura labial	56%
	Protrusión lingual	42%
	Macroglosia	43%
	Surcos linguales	61%
	Paladar ojival	67%
Cuello	Ancho y corto	53%
Tórax	Pectus excavatum	10%
	Pectus carinatum	8%
	Xifosis	11%
Abdomen	Diastasis de rectos	82%
	Hernia umbilical	5%
Genitales	Criptorquidea	21%
	Escroto pequeño	37%
	Falo pequeño	70%
Manos	Anchas y cortas	70%
	Braquidactilia	67%
	Pliegue transverso	52%
	Clinodactilia	59%
	Pliegue único 5° dedo	20%
Pies	Separación entre 1 y 2° dedo	50%
	Pliegues plantares	31%
Articulaciones	Hiperlaxitud	62%

### *Crecimiento y Desarrollo*

Los niños con Síndrome de Down al nacer, tienen peso, talla y circunferencia craneana menor comparado con niños sin alteraciones cromosómicas. A medida que van creciendo

esto persiste, haciendo que sean de talla baja pero con una tendencia al aumento exagerado de peso para su edad, que se hace visible en especial hacia los 4 años de edad (15). Siendo por tanto de gran importancia el control estrecho por parte de sus padres, apoyados por un grupo multidisciplinario. También se han propuesto modelos genéticamente predeterminados en cuanto a que los pacientes con SD tienen un envejecimiento más rápido (10).

#### *Manifestaciones Cardiacas:*

Los niños con Síndrome de Down, tienen múltiples complicaciones secundarias a su cromosomopatía, siendo las Cardiovasculares las más encontradas, hasta en un 44 – 60% de los casos (1). Estas malformaciones cardiovasculares los predisponen a presentar mayor riesgo de infecciones como endocarditis, lo cual hace relevante el adecuado conocimiento por parte del médico tratante para evitar este tipo de complicaciones.

El grupo de el Dr. Baraona en el Hospital de niños de Boston (16) realizó un seguimiento de 9 años de sus pacientes con síndrome de Down, evidenciando la Cardiopatía congénita más frecuente en este grupo de pacientes el Canal Auriculoventricular, seguido por la comunicación interventricular y el Ductus arterioso persistente. En ese grupo de pacientes las complicaciones cardiacas más comunes fueron por arritmia (22%), falla cardíaca (37%) e hipertensión pulmonar (40%), siendo más severos en aquellos pacientes que no fueron sometidos a cirugía correctiva del defecto cardíaco.

#### *Manifestaciones Gastrointestinales:*

Son menos frecuentes que las cardíacas, solo se ven en un 5% de los niños con trisomía 21, sin embargo de no ser diagnosticadas rápidamente podrían comprometer la vida del

paciente. Es el caso de la estenosis y atresia duodenal, páncreas anular, ano imperforado, atresia esofágica, fístula traqueoesofágica y hasta en un 15% riesgo de enfermedad celiaca. Hallazgos que se pueden realizar en ecografía antenatal al igual que los demás defectos del desarrollo de estos pacientes, pero que requieren de un ojo clínico entrenado (17,18).

#### *Manifestaciones Pulmonares:*

Se ha planteado como las manifestaciones respiratorias, son la causa más frecuente de hospitalización en este grupo de pacientes con un alto riesgo de mortalidad (19,20,21). En un estudio de cohorte en lactantes con Síndrome de Down, fueron las manifestaciones pulmonares y de vía aérea causantes de un 42% de estancia hospitalaria (22).

Dado a que este grupo de niños presentan algunas características fenotípicas como son: anomalías craneofaciales, retardo en el desarrollo, hipotonía, malformaciones cardiovasculares, entre otros, están predispuestos a mayores complicaciones desde el punto de vista respiratorio.

#### *Vasculatura Pulmonar:*

La vasculatura pulmonar en niños con trisomía 21, ha mostrado una mayor vulnerabilidad a manifestar hipertensión pulmonar, edema pulmonar y/o hemorragia pulmonar.

Hay un aumento del flujo pulmonar por presencia de flujo de sangre aumentado por un shunt intracardíaco de derecha a izquierda que conduce de forma precoz a hipertensión pulmonar (2,22). Existen muchas dudas en el por qué este grupo de pacientes pueden tolerar por más tiempo este tipo de complicaciones a diferencia del resto de la población infantil (2). Se han planteado que pudiera existir una producción de óxido nítrico por su pleomorfismo genético y otros reguladores de la resistencia vascular pulmonar.

Sharma y Colaboradores (23) en su estudio realizado en la India entre 2007 y 2010 mostró como la mitad de los pacientes estudiados en la cohorte desarrollaron Hipertensión pulmonar, especialmente en el grupo de los pacientes con defectos septales como el canal auriculoventricular. D'Alto (24) en su estudio demuestra cómo podrían beneficiarse los pacientes con Síndrome de Down del Bosentan para manejo de su Hipertensión pulmonar asociada con cardiopatía congénita.

La hemorragia pulmonar es otra complicación vascular que afecta de manera importante los niños con SD. Puede presentarse de forma aguda con hemoptisis y falla respiratoria, o de forma subaguda con deficiencia de hierro, disnea crónica o enfermedad intersticial difusa (2). Las formas crónicas se han encontrado asociadas a neumonías recurrentes, aspiración o edema pulmonar de las alturas, por lo que familiares deben ser asesorados de esta complicación que se incrementa con la exposición a alturas (2).

#### *Enfermedad del Parénquima Pulmonar:*

Se manifiestan clínicamente con disnea, tos, sibilancias, Roncus o hipoxia. Se desarrollan en condiciones como hipoplasia pulmonar, linfangiectasia pulmonar, neumonitis intersticial linfoide u otras enfermedades intersticiales pulmonares (2,25).

Se debe hacer exclusión de otras patologías como la displasia broncopulmonar, complicaciones postinfecciosas, hemosiderosis pulmonar idiopática, enfermedad cardiaca o vascular pulmonar y en particular la aspiración crónica.

Autopsias de estos pacientes han demostrado un incremento en el tamaño de los alveolos y ductos alveolares, que sugieren una inadecuada alveolización y formación de las bronquiolos respiratorios (25,26).

La presencia de quistes subpleurales en SD fueron descritos por primera vez en 1986 en dos lactantes con síntomas respiratorios, pero con hallazgos radiológicos normales, por lo que se realizaron Tomografía axial computalizada en donde se hace el hallazgo. Los quistes pulmonares son típicamente numerosos, pequeños (1 a 4mm de diámetro), comunicados con vías aéreas más proximales e histológicamente indistinguibles con otras lesiones quísticas pulmonares (2). El manejo es generalmente conservador, sin embargo en pacientes con SD su corrección quirúrgica pronta es indispensable por alto riesgo de ocasionar neumotórax, especialmente si el niño va a ser sometido a ventilación mecánica después de un procedimiento quirúrgico (25).

#### *Desordenes del Sueño:*

Esta es la complicación respiratoria más frecuente en niños con SD al punto que se iguala con la prevalencia de complicaciones cardíacas (2,27). Afecta niños de todas las edades, con un rango entre 30 – 75% comparado con un 2% de la población general (2,10,27). Se ha descrito como el 97% de los niños con Síndrome de Down roncan a pesar de tener IMC normal y esto se ve reflejado cuando se les realiza estudios de sueño como la Polisomnografía (2,10,27).

Esta complicación se debe a alteraciones estructurales de la vía aérea superior, que incluyen alteraciones craneofaciales como micrognatia, macroglosia, fosas nasales estrechas, mayor colapsabilidad de oro e hipofaringe (27,28,29). Es por esto que para disminuir la resistencia de vía aérea superior, se ha planteado la necesidad de adenoamigdalectomía en todos estos pacientes, para disminuir las complicaciones de hipertensión pulmonar asociada a hipoxemia crónica de estos pacientes (11).

Churchill (30) realiza una revisión de literatura desde 1960 al 2010, encontrando como los desordenes del sueño son una de las molestias más frecuentes de los niños con Síndrome de Down, siendo una causa importante de estudio para los diferentes grupos de médicos y una línea de investigación para avances de tecnología.

*Anormalidades de Vía aérea:*

La Traqueomalacia y estenosis subglótica o traqueal, son hallazgos frecuentes (25%) en pacientes con SD previo a ser llevados a procedimientos quirúrgicos (29). Presentan tos crónica, sibilancias y respiración ruidosa, que en ocasiones son subdiagnosticadas o confundidas con otras entidades como infecciones recurrentes, asma o laringomalacia.

Otros hallazgos importantes en esta población son los anillos traqueales por encima de la carina, que ocasionan neumonía recurrente de lóbulo superior derecho y Atelectasias (2,27,29).

*Asma:*

Existe un 8,7% mayor riesgo de tener asma concomitante con el SD (31), sin embargo son asma leve intermitente.

No se ha establecido que en esta población el estar expuesto a virus, en especial el Sincitial respiratorio, los predisponga a ser sibilantes recurrentes (27,28,29), si no mas bien que se trate de un problema anatómico.

*Infecciones, Compromiso inmune y otros:*

Las infecciones respiratorias en los niños con SD son causantes del 80% de las admisiones a hospitales y 78% de ingreso a unidades de cuidados intensivos pediátricos (28), siendo la

neumonía la complicación más frecuente. Zachariah (32) reportó en su estudio como de los 630 niños hospitalizados con SD en Colorado entre 1995 y 2006 el 67% presentó infección por Virus respiratorio Sincitial vs niños sanos quienes fueron el 12%. Bloemers et.al (33), reportan el SD como factor de riesgo para contraer infecciones por virus sincitial Respiratorio.

No hay claridad en la razón por la cual estos pacientes hacen infecciones recurrentes, sin embargo se cree que las anomalías en niveles de inunoglobulinas y específicamente en subclases de IgG4, podría ser la causante (2,34). Algunos autores proponen que la disminución de IgA e IgG, contribuye a infecciones recurrentes en el SD (2,35,36).

Otra complicación encontrada en niños con SD es la disminución en la adhesión de neutrofilos y una apoptosis temprana de linfocitos (37). Abdel – Salam y colaboradores (38) realizaron mediciones de citoquinas (FNT $\alpha$ , IL2 y Cistiatonina beta sintetasa) y de calcineurina encontrando su defecto como causa de supresión inmunológica.

#### *Manifestaciones Otorrinolaringológicas y Oftalmológicas:*

Generalmente presentan canales auditivos pequeños y horizontales lo que los predispone a mayores infecciones en oídos, con una gran dificultad para visualizar adecuadamente el tímpano que pudiera en ocasiones hacer subdiagnóstico y llevar a hipoacusia (18). También se ha documentado que estos pacientes tienen mayor riesgo de tener hipoacusia neurosensorial al nacimiento por lo que se recomienda estudios de potenciales auditivos en estos, además de audiometría anual. Austeng (39) reportan la pérdida de audición conductiva y neurosensorial en un grupo de pacientes noruegos menores de 8 años de edad con síndrome de Down.

Por presencia de senos paranasales estrechos y pequeños, están predispuestos a mayores infecciones como sinusitis y apnea obstructiva del sueño como se mencionó anteriormente. Este grupo de niños, por su alteración cromosómica están más expuestos a presentar cataratas congénitas y alteraciones en la refracción (18).

#### *Manifestaciones Endocrinológicas:*

Hasta el 30% de los niños con SD presentan problemas tiroideos: Hipotiroidismo y Tiroiditis de Hashimoto (Autoinmune) (18).

Tienen un riesgo mayor comparado con la población general de presentar Diabetes tipo 1 asociado a su cromosopatía y a Diabetes tipo 2 por su obesidad (15,18).

Se ha postulado por su talla baja, aplicación de hormona de crecimiento, sin embargo no existe hasta el momento estudios suficientes para su recomendación.

#### *Manifestaciones Hematológicas:*

La policitemia se ha documentado hasta en un 65% de los recién nacidos con SD, así como los desordenes linfoproliferativos (20%) como Leucemia de diferentes tipos, en especial la linfoide. Los linfomas también aumentan en este grupo de niños (18,40).

#### *Manifestaciones Ortopédicas:*

Un sin número de problemas ortopédicos se han relacionado con SD, como son la displasia congénita de caderas, dislocación de caderas en adolescentes, pie plano, rupturas de ligamentos por su hiperlaxitud, entre otros (18).

*Manifestaciones Neuropsiquiátricas:*

Existen diversos grados de retardo mental en estos pacientes, desde leve hasta profundo. Presentan riesgo de convulsiones en especial en lactantes y posterior a la pubertad. Los espasmos infantiles son más frecuentes en este grupo poblacional infantil (18).

Pueden presentar autismo, ansiedad, depresión, trastorno de déficit de atención e hiperactividad, demencia, Alzheimer, entre otros, probablemente porque estas patologías son también expresadas en el cromosoma 21 (18).

Pereira y colaboradores (41) en su estudio encontraron como los niños con esta cromosomopatía tenían un desarrollo psicomotor retrasado de más o menos 3 meses con respecto a niños sanos de su misma edad. Encontraron como a los 12 meses de edad ninguno de los niños con síndrome de down logró la bipedestación sin ayuda.

## **5. Materiales y Métodos**

### *5.1 Tipo de Estudio*

Descriptivo (serie de casos, corte transversal).

### *5.2 Población*

Pacientes entre los 0 – 20 años con Síndrome de Down que asisten a consulta externa de Hospital Santa Clara ESE (Bogotá) y a la Corporación Síndrome de Down, con una población estimada de 420 niños con esta cromosomopatía.

Se realizó evaluación médica, revisión de historias clínicas y apoyo paraclínico, con el fin de lograr identificar cuáles eran las manifestaciones respiratorias más frecuentes en este grupo de pacientes.

### *5.3 Muestra*

Se realizó un muestreo no probabilístico por conveniencia, se tuvo en cuenta historias clínicas de todos los pacientes que asisten a consulta externa de neumología pediátrica del Hospital Santa Clara con diagnóstico de Síndrome de Down y valoración médica por el grupo de investigadores principales de pacientes que asisten a la Corporación Síndrome de Down, acompañados por sus padres a quienes se les realizó una entrevista para obtener la información necesaria para el estudio.

### 5.3.1 Criterios de Inclusión

- Pacientes entre los 0 – 20 años de edad con diagnóstico fenotípico o con cariotipo compatible con Síndrome de Down, nacidos y residentes de la ciudad de Bogotá

### 5.3.2 Criterios de Exclusión

- La falta de autorización por parte de los padres de los pacientes para ingresar al estudio.

### 5.4 Variables del estudio

Se seleccionaron variables relacionadas con información general de los niños con Síndrome de Down como son datos de Sexo, Edad, Síntomas respiratorios.

#### 5.4.1 Definición y Operacionalización de las Variables

Tabla 2. *Definición y Operacionalización de las Variables*

<b>VARIABLE</b>	<b>DEFINICIÓN</b>	<b>UNIDAD DE MEDIDA</b>	<b>TIPO DE VARIABLE</b>
Sexo	Género del menor	1 = Femenino 2 = Masculino	Categórica
Edad	Tiempo transcurrido en meses desde el nacimiento hasta la actualidad	Valores entre 0 y 240 meses	Continua
Tipo de afiliación a sistema de seguridad social	Régimen de salud Colombiano al que se encuentra afiliado	1 = Régimen subsidiado (POS Subsidiado – Sisben) 2 = Plan Obligatorio en Salud (POS contributivo) 3 = Particular 4 = Medicina Prepagada	Categórica

		5 = Vinculado 6 = Régimen especial	
Diagnóstico médico en el menor de Asma Bronquial	Referencia por parte de los padres de antecedente de asma.	1 = No 2 = Si	Categórica
Diagnóstico médico en el menor de Síndrome de Apnea e Hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS)	Referencia por parte de los padres de antecedente de SAHOS.	1 = No 2 = Si	Categórica
Diagnóstico médico en el menor de Cardiopatía congénita	Referencia por parte de los padres de antecedente de cardiopatía congénita.	1 = No 2 = Si	Categórica
Diagnóstico médico en el menor de Hipotiroidismo	Referencia por parte de los padres de antecedente de Hipotiroidismo.	1 = No 2 = Si	Categórica
Diagnóstico médico en el menor de Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)	Referencia por parte de los padres de antecedente de ERGE	1 = No 2 = Si	Categórica
Diagnóstico médico en el menor de Trastorno para la deglución	Referencia por parte de los padres de antecedente de trastorno para la deglución.	1 = No 2 = Si	Categórica
Diagnóstico médico en el menor de Hipertensión Pulmonar (HTP)	Referencia por parte de los padres de antecedente de HTP	1 = No 2 = Si	Categórica

Diagnóstico médico en el menor de Traqueomalacia	Referencia por parte de los padres de antecedente de Traqueomalacia.	1 = No 2 = Si	Categórica
Diagnóstico médico en el menor de Broncomalacia	Referencia por parte de los padres de antecedente de Broncomalacia.	1 = No 2 = Si	Categórica
Diagnóstico médico en el menor de Estenosis subglótica	Referencia por parte de los padres de antecedente de Estenosis subglótica.	1 = No 2 = Si	Categórica
Diagnóstico médico en el menor de Rinitis Alérgica	Referencia por parte de los padres de antecedente de Rinitis Alérgica.	1 = No 2 = Si	Categórica
Diagnóstico médico en el menor de Inmunodeficiencia	Referencia por parte de los padres de antecedente de Inmunodeficiencia	1 = No 2 = Si	Categórica
Otro Diagnóstico médico en el menor	Referencia por parte de los padres de otros antecedentes.	0 = Ninguno 1 = Ano imperforado 2 = CROUP 3 =Laringomalacia 4 = Páncreas anular 5 = Trombocitopenia 6 = Otitis Media Aguda 7 = Labio y paladar hendido 8 = Enfermedad de Hirschprung 9 = Amputación de 2 y 3 artejo de pie izquierdo secundario a trombo 10 = Atresia esofágica + fístula y laringomalacia 11 = Síndrome Broncoobstructivo 12 = Bronquiolitis Constrictiva	Categórica

		13 = Hernia diafragmática 14 = Displasia Broncopulmonar 15 = Leucemia Linfoide Aguda 16: Lupus Eritematoso Sistémico + Insuficiencia Renal Crónica	
Número de Hospitalizaciones por problemas respiratorios	Cantidad en número de estancias hospitalarias a causa de patología del tracto respiratorio	0 a infinito	Numérica
Diagnóstico durante la Hospitalización de Neumonía	Referencia por parte de los padres de hospitalización por diagnóstico de Neumonía.	1 = No 2 = Si	Categoría
Diagnóstico durante la Hospitalización de Bronconeumonía	Referencia por parte de los padres de hospitalización por diagnóstico de Bronconeumonía.	1 = No 2 = Si	Categoría
Diagnóstico durante la Hospitalización de Crisis de Asma	Referencia por parte de los padres de hospitalización por diagnóstico de crisis de asma.	1 = No 2 = Si	Categoría
Diagnóstico durante la Hospitalización de Aspiración de cuerpo extraño	Referencia por parte de los padres de hospitalización por diagnóstico de Aspiración de cuerpo extraño.	1 = No 2 = Si	Categoría
Diagnóstico durante la Hospitalización de Crisis de HTP	Referencia por parte de los padres de hospitalización por diagnóstico de Crisis de HTP.	1 = No 2 = Si	Categoría

Diagnóstico durante la Hospitalización de Síndrome Broncoobstrutivo (SBO)	Referencia por parte de los padres de hospitalización por diagnóstico de SBO.	1 = No 2 = Si	Categoría
Diagnóstico durante la Hospitalización de Bronquiolitis	Referencia por parte de los padres de hospitalización por diagnóstico de Bronquiolitis.	1 = No 2 = Si	Categoría
Diagnóstico durante la Hospitalización de Displasia broncopulmonar (DBP)	Referencia por parte de los padres de hospitalización por diagnóstico de DBP.	1 = No 2 = Si	Categoría
Otro Diagnóstico durante la Hospitalización	Referencia por parte de los padres de otros diagnósticos en la hospitalización.	0 = Ninguno	Categoría
Ingreso a Unidad de Cuidado Intensivo	Requerimiento de internación en unidad de cuidado crítico por patología del tracto respiratorio	1 = No 2 = Si	Categoría
Número de Hospitalizaciones en UCIP	Cantidad en números de estancias en unidad de cuidados intensivos por patología respiratoria	0 a infinito	Numérica
Intubación orotraqueal durante estancia en UCIP	Necesidad de inserción de tubo orotraqueal para ventilación mecánica	1 = No 2 = Si	Categoría
Número de Intubaciones Ootraqueales	Cantidad en números de requerimiento de inserción de tubo orotraqueal para ventilación mecánica	0 a infinito	Numérica

Manifestacion es diarias de Tos asociada al llanto	Referencia por parte de los padres de tos asociada al llanto sin que el paciente presente exacerbaciones respiratorias como rinofaringitis	1 = No 2 = Si	Categórica
Manifestacion es diarias de Tos asociada a la risa	Referencia por parte de los padres de tos asociada a la risa sin que el paciente presente exacerbaciones respiratorias como rinofaringitis	1 = No 2 = Si	Categórica
Manifestacion es diarias de Tos asociada al ejercicio	Referencia por parte de los padres de tos asociada al ejercicio sin que el paciente presente exacerbaciones respiratorias como rinofaringitis	1 = No 2 = Si	Categórica
Manifestacion es diarias de Tos en el día	Referencia por parte de los padres de tos en el día sin que el paciente presente exacerbaciones respiratorias como rinofaringitis	1 = No 2 = Si	Categórica
Manifestacion es diarias de Tos en la noche	Referencia por parte de los padres de tos en la noche sin que el paciente presente exacerbaciones respiratorias como rinofaringitis	1 = No 2 = Si	Categórica
Manifestacion es diarias de Estrudor (Hervidera de Pecho,	Referencia por parte de los padres de Estrudor sin que el paciente presente exacerbaciones	1 = No 2 = Si	Categórica

Pechuguera)	respiratorias como rinofaringitis		
Manifestacion es diarias de Prurito nasal	Referencia por parte de los padres de prurito nasal sin que el paciente presente exacerbaciones respiratorias como rinofaringitis	1 = No 2 = Si	Categórica
Manifestacion es diarias de Prurito Ocular	Referencia por parte de los padres de prurito ocular sin que el paciente presente exacerbaciones respiratorias como rinofaringitis	1 = No 2 = Si	Categórica
Manifestacion es diarias de Estornudos	Referencia por parte de los padres deEstornudos sin que el paciente presente exacerbaciones respiratorias como rinofaringitis	1 = No 2 = Si	Categórica
Manifestacion es diarias de Ronquido	Referencia por parte de los padres de ronquido sin que el paciente presente exacerbaciones respiratorias como rinofaringitis	1 = No 2 = Si	Categórica
Manifestacion es diarias de Hipo	Referencia por parte de los padres de hipo sin que el paciente presente exacerbaciones respiratorias como rinofaringitis	1 = No 2 = Si	Categórica
Manifestacion es diarias de	Referencia por parte de los padres de tos	1 = No 2 = Si	Categórica

Tos con la alimentación	con la alimentación sin que el paciente presente exacerbaciones respiratorias como rinofaringitis		
Manifestaciones diarias de Vómito	Referencia por parte de los padres de prurito vómito sin que el paciente presente exacerbaciones respiratorias como rinofaringitis	1 = No 2 = Si	Categórica
Otras Manifestaciones diarias	Referencia por parte de los padres de otras manifestaciones diarias sin que el paciente presente exacerbaciones respiratorias como rinofaringitis	0 = No 1 = Respiración oral 2 = Estridor	Categórica
Tratamiento con Corticoesteroides inhalados	Uso de glucocorticoides inhalados	1 = No 2 = Si	Categórica
Tratamiento con Antileucotrienos	Uso de antileucotrienos	1 = No 2 = Si	Categórica
Tratamiento con Broncodilatadores de acción corta	Uso de B2 de acción corta	1 = No 2 = Si	Categórica
Tratamiento con Broncodilatadores de acción larga	Uso de B2 de acción larga	1 = No 2 = Si	Categórica
Tratamiento con Antihistamínicos	Uso de antihistamínicos	1 = No 2 = Si	Categórica

os			
Tratamiento con Medicina Alternativa	Uso de medicina alternativa	1 = No 2 = Si	Categórica
Tratamiento con Oxígeno	Uso de oxígeno	1 = No 2 = Si	Categórica
Otros Tratamientos	Uso de otros tratamientos médicos	0 = Ninguno 1 = Furosemida 2 = Sildenafil 3 = Ranitidina 4 = Mometasona furoato nasal 5 = Bromuro de ipratropium inhalado	Categórica
Cirugía	Realización de Adenoamigdalectomía en el paciente	1= No 2 = Si	Categórica
Realización de Polisomnografía previo a cirugía o única vez	Se le ha practicado estudio de sueño al menor previo a adenoamigdalectomía	1 = No 2 = Si	Categórica
Resultado de Polisomnografía (PSG) Pre Qx o única	Diagnóstico realizado por estudio de sueño practicado en el paciente en primera PSG	1 = Respiración periódica persistente 2 = Apneas Centrales 3 = Apneas Obstructivas 4 = Apneas Mixtas 5 = Normal 0 = No Aplica	Categórica
Clasificación del Trastorno Pre Qx o única	Grado de complejidad de trastorno del sueño diagnosticado en primera polisomnografía	1 = Leve 2 = Moderado 3 = Severo 0 = No Aplica	Categórica
Realización de Polisomnografía posterior a cirugía	Se le ha practicado estudio de sueño al menor posterior a adenoamigdalectomía	1 = No 2 = Si	Categórica
Resultado de Polisomnografía posterior a cirugía	Diagnóstico realizado por estudio de sueño practicado en el paciente posterior a	1 = Respiración periódica persistente 2 = Apneas Centrales 3 = Apneas Obstructivas	Categórica

	adenoamigdalectomía	4 = Apneas Mixtas 5 = Normal 0 = No Aplica	
Clasificación del Trastorno posterior a cirugía	Grado de complejidad de trastorno del sueño diagnosticado por Polisomnografía posterior a cirugía	1 = Leve 2 = Moderado 3 = Severo 0 = No Aplica	Categórica
Ecocardiograma	Se ha realizado Ecocardiograma en el menor	1 = No 2 = Si	Categórica
Resultado de Ecocardiograma de Canal Auriculoventricular completo (CAV)	Diagnóstico realizado con el estudio de ultrasonido doppler color de CAV	1 = No 2 = Si	Categórica
Resultado de Ecocardiograma de Comunicación interventricular (CIV)	Diagnóstico realizado con el estudio de ultrasonido doppler color de CIV	1 = No 2 = Si	Categórica
Resultado de Ecocardiograma de Comunicación interauricular (CIA)	Diagnóstico realizado con el estudio de ultrasonido doppler color de CIA	1 = No 2 = Si	Categórica
Resultado de Ecocardiograma de Ductus arterioso persistente (DAP)	Diagnóstico realizado con el estudio de ultrasonido doppler color de DAP	1 = No 2 = Si	Categórica
Resultado de Ecocardiograma de Tetralogía de Fallot (TF)	Diagnóstico realizado con el estudio de ultrasonido doppler color de TF	1 = No 2 = Si	Categórica
Resultado de Ecocardiograma de Transposición de grandes	Diagnóstico realizado con el estudio de ultrasonido doppler color de TGV	1 = No 2 = Si	Categórica

vasos (TGV)			
Resultado de Ecocardiograma de HTP	Diagnóstico realizado con el estudio de ultrasonido doppler color de HTP	1 = No 2 = Si	Categórica
Otros Resultados de Ecocardiograma	Otros Diagnósticos realizados con el estudio de ultrasonido doppler color	0 = No 1 = Coartación de Aorta 2 = Foramen oval permeable (FOP)	Categórica
Hipertensión Pulmonar	Reporte por Ecocardiograma de Presión sistólica de la Arteria Pulmonar en mmHg	1 = Leve (PSAP: 25 – 44mmHg) 2 = Moderada (PSAP: 45 – 69mmHg) 3 = Severa (PSAP: >70mmHg) 0 = No Aplica	Categórica
Cateterismo	Realización de cateterismo cardiaco en el menor	1 = No 2 = Si	Categórica
Respuesta a medicamentos en Cateterismo	Si se realizó cateterismo cardíaco, tuvo reactividad a medicamentos	1 = No 2 = Si 0 = No aplica	Categórica
Otros Hallazgos en cateterismo	Se evidenciaron por cateterismo cardíaco otros hallazgos	0 = No aplica	Categórica
Emplea Oxígeno Suplementario	Uso de oxígeno suplementario	1 = No 2 = Si	Categórica
Tiempo Oxígeno	Si tiene formulado oxígeno suplementario, cuanto tiempo en meses lleva usándolo	0 a infinito	Numérica
Oxígeno día	Emplea oxígeno suplementario en el día	1 = No 2 = Si	Categórica
Oxígeno Siestas	Emplea oxígeno suplementario en el día durante las siestas	1 = No 2 = Si	Categórica

Oxígeno Noche	Emplea oxígeno suplementario en la noche	1 = No 2 = Si	Categórica
Oxígeno Sueño	Emplea oxígeno suplementario en el sueño nocturno	1 = No 2 = Si	Categórica
Oxígeno Permanente	Emplea oxígeno suplementario todo el tiempo	1 = No 2 = Si	Categórica
Oxígeno Alimentación	Emplea oxígeno suplementario durante la alimentación	1 = No 2 = Si	Categórica
Oxígeno Juego	Emplea oxígeno suplementario durante el juego	1 = No 2 = Si	Categórica
Oxígeno Otro	Emplea oxígeno suplementario en otro momento	0 = No Aplica	

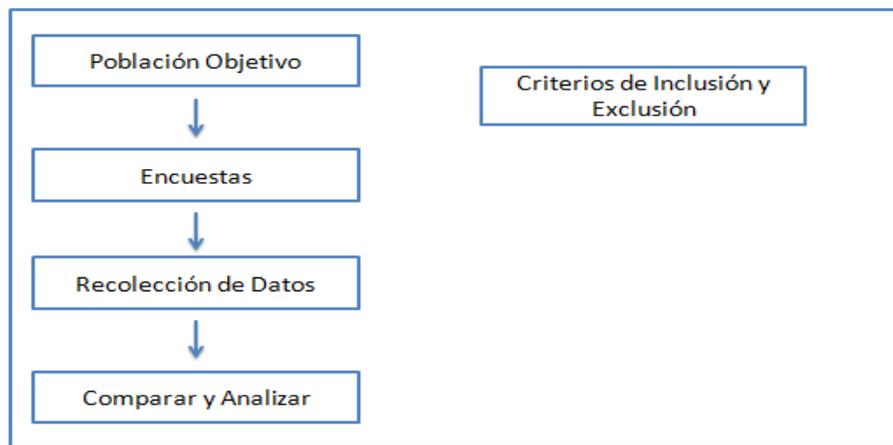
### 5.5 Fuentes de Información

- Las fuentes de información fueron primarias, ya que se obtuvo la Información con base en un instrumento tipo encuestas, la cual se realizó a los Padres de Familia de los niños con SD y se complementó con la Historia Clínica previa de aquellos que cumplieron con los criterios de inclusión para el trabajo.
- En el instrumento diseñado para recolectar las informaciones individuales de cada niño involucrado en el estudio se consignó todos los datos generales, diagnósticos respiratorios y tratamiento instaurado.
- Al finalizar la recolección de datos se revisó el instrumento de cada paciente con Síndrome de Down y estos datos se digitaron en la base de datos generales,

realizando una descripción de los Síntomas respiratorios más frecuentes en este grupo poblacional que vive en alturas. La información obtenida se consignó en archivos de computador para su procesamiento por los programas estadísticos necesarios para tal fin.

### 5.6 Diseño del Estudio

Figura 1. Diseño del Estudio



### 5.7 Plan de Procesamiento y Análisis de Datos

- La información se llevó a una base en Excel; luego se importó al paquete estadístico SPSS versión 15.0 para Windows.
- Las variables de tipo numérico se analizaron con base en las medidas de tendencia central (mediana, promedio, desviación estándar). Las variables categóricas se analizaron con base en distribuciones de frecuencia relativa.

- Se realizaron agrupaciones que tengan significado desde el punto de vista práctico o teórico.

### *5.8 Consideraciones Éticas*

Se presentó el trabajo ante el comité de ética médica del Hospital Santa Clara ESE, con su aprobación se llevó a cabo el trabajo.

Todos los participantes tuvieron libertad expresa para ser incluidos mediante la firma de un consentimiento informado previo a la valoración médica y para retirarse del estudio sin coacción alguna.

Se mantendrá la confidencialidad de la información recopilada en las encuesta del estudio.

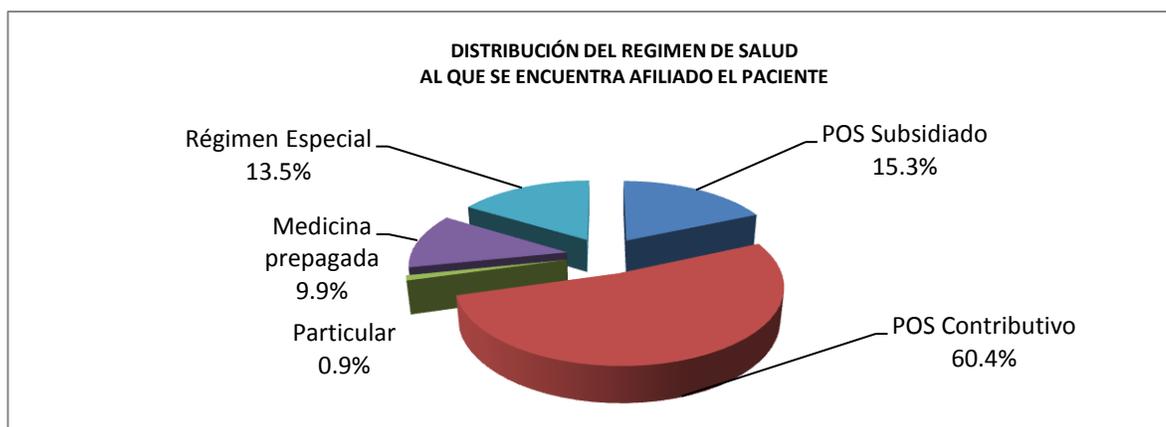
No se encuentran Conflictos de intereses con la Industria Farmacéutica.

## 6. Resultados

De los 410 pacientes que asisten a la Corporación Síndrome de Down en la ciudad de Bogotá, 96 accedieron a ingresar al estudio, previa firma de consentimiento informado por parte de los padres y revisión médica de cada uno de los pacientes en un período comprendido del 12 de agosto de 2013 al 22 de octubre de 2013. 15 pacientes fueron encontrados en la consulta externa de neumología pediátrica del Hospital Santa Clara ESE y bajo consentimiento del comité de ética de la institución se obtuvo la información necesaria de las historias clínicas.

Se obtuvo un total de 111 pacientes (63 masculino y 48 femenino) con una edad mediana de 61 meses (5 años) con una edad mínima de 5 meses y máxima de 251 meses (20,9 años). En cuanto a el régimen de salud colombiano al cual pertenecen los pacientes valorados, se encontró que el 60,4% (67) pertenecían a POS contributivo, 15,3% (17) pertenecían al régimen de Plan Obligatorio en Salud (POS) subsidiado, 13,5% (15) Régimen especial, 9,9% (11) Medicina Prepagada y 0,9% (1) Particular (ver figura 2).

Figura 2. Distribución del regimen de salud al que se encuentra afiliado el paciente

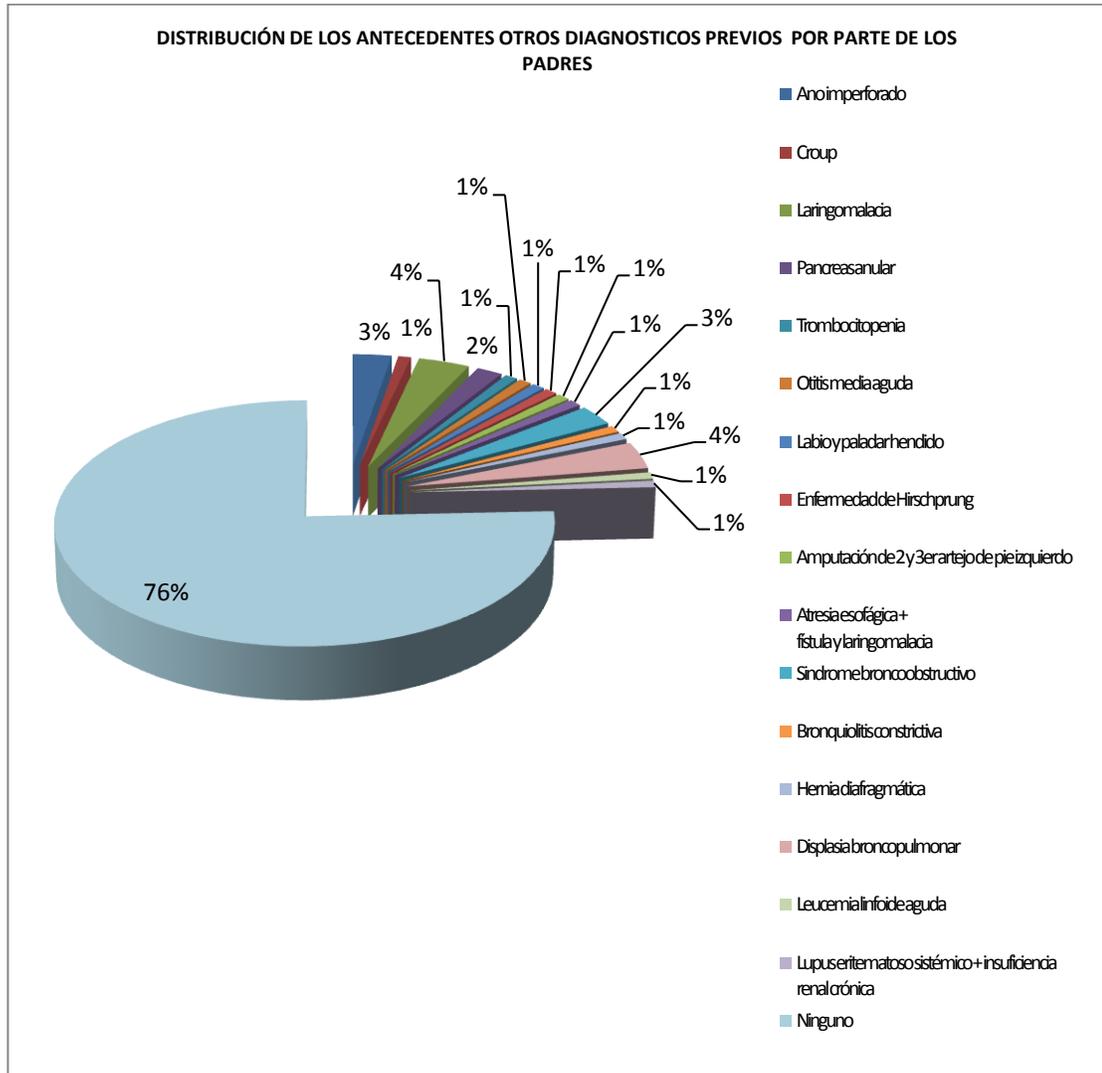


Se interrogó a los padres los antecedentes médicos de los pacientes, encontrando que de los 111 pacientes valorados 75,7% (84) tenían Cardiopatía congénita, 40,2% (45) Síndrome de apnea e hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS), 34,2% (38) antecedente de Hipotiroidismo, 28,8% (32) Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico, 27,9% (31) Hipertensión pulmonar, 17,9% (20) de ellos tenían diagnóstico previo de Asma Bronquial, 17,1% (19) trastorno de la deglución, 8,1% (9) Rinitis Alérgica, 3,6% (4) Traqueomalacia, 0,9% (1) Broncomalacia, 0,9% (1) Estenosis subglótica y 0,9% (1) Inmunodeficiencia. Otros diagnósticos previos referidos por parte de los padres ver Figura 3.

Se cuestionó a los padres, el número de hospitalizaciones por problemas respiratorios en sus hijos encontrando respuestas entre 0 y 36 veces con una media de 4,06 veces.

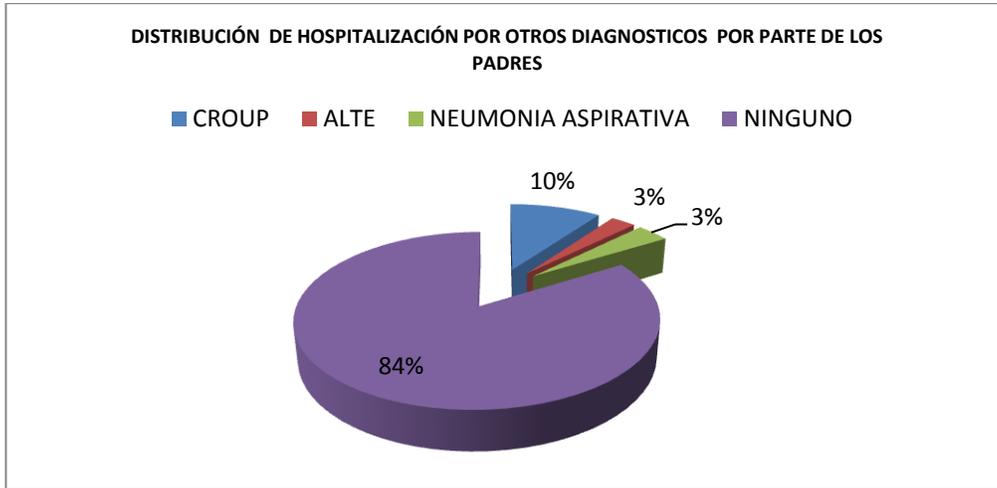
Durante esas hospitalizaciones se hizo diagnóstico de Bronquiolitis en 55,9% (62), Neumonía 44,1% (49), Bronconeumonía 31,5% (35), Síndrome Broncoobstructivo 14,4% (16), Crisis asmática 4,5% (5), Displasia Broncopulmonar 3,6% (4), Aspiración de cuerpo extraño 0,9% (1), Crisis de hipertensión pulmonar 0,9% (1) y otros diagnósticos ver figura 4.

Figura 3. Distribucion de los antecedentes de otros diagnosticos referidos por los padres



Se preguntó sobre el ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos tanto neonatal como pediátrico, encontrando que el 71% de ellos (79) habían ingresado al menos una vez (Figura 5).

Figura 4. Distribución de hospitalizaciones por otros diagnósticos.



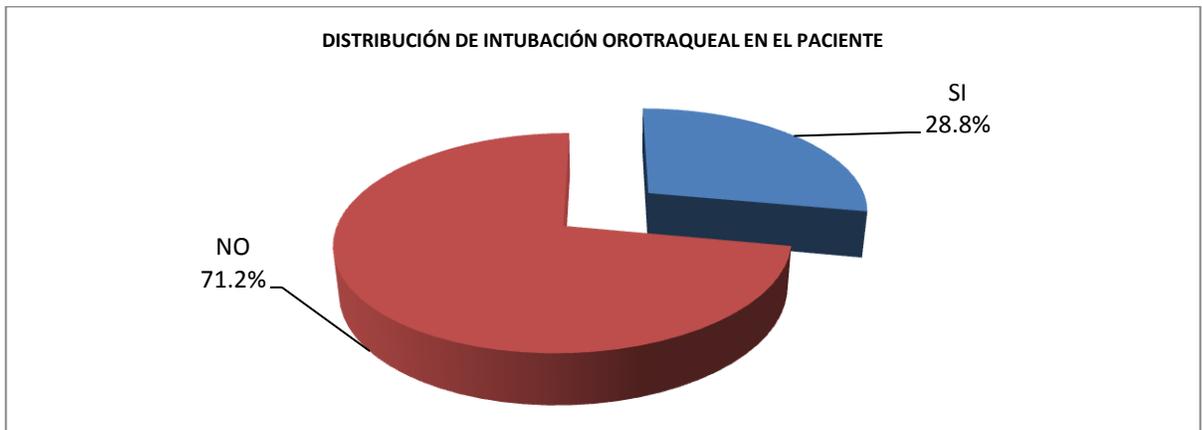
Se preguntó sobre el ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos tanto neonatal como pediátrico, encontrando que el 71% de ellos (79) habían ingresado al menos una vez (Figura 5).

Figura 5. Distribucion del ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatales o pediaticos.



En cuanto a soporte ventilatorio durante la estancia en UCI, se interrogó a los padres si su hijo había sido intubado por vía orotraqueal, encontrando que el 71,2% (79) nunca lo había requerido y un 28,8% (31) lo había necesitado (Figura 6). De ese grupo que requirió intubación orotraqueal (IOT) se les cuestionó por el número de veces que habían sido intubados encontrando como mínimo 1 y máximo 7 veces. También se les interrogó a este mismo grupo, el tiempo en días que habían requerido la IOT con un mínimo de 1 hasta un máximo de 60 días con una media de 2,96 días.

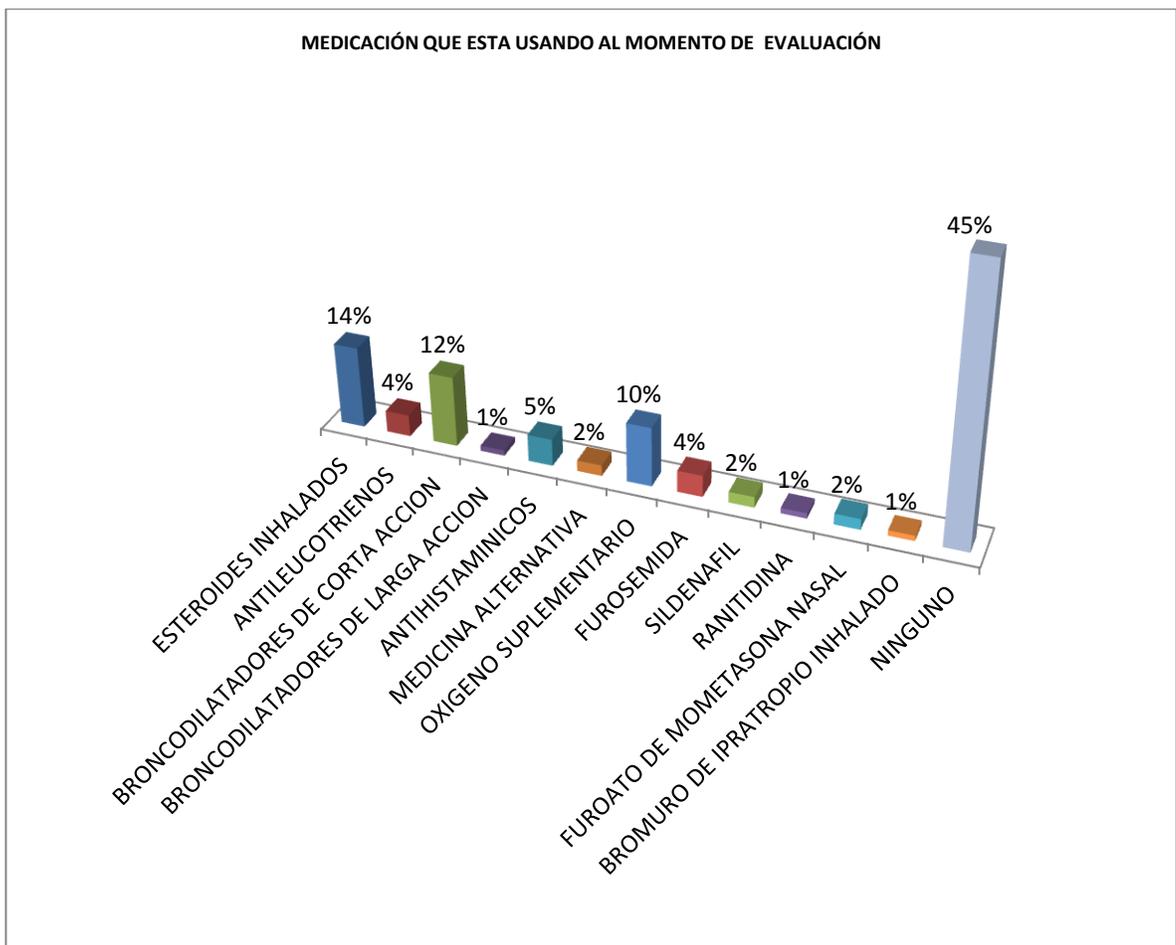
Figura 6. Distribución de pacientes con intubación orotraqueal



Sobre síntomas persistentes, se encontró que 73% (81) presentaron ronquido, 35% (39) prurito nasal, 34% (38) prurito ocular, 29% (32) estornudos, 20% (22) estridor, 18% (20) tos en el día, 15% (17) tos en la noche, 14% (16) tos con la ingesta de alimentos, 14% (16) tos asociada al llanto, tos con el ejercicio 12% (13), 11% (12) tos asociada a la risa, 11% (12) Hipo 4% (4) respiración oral, 3% (3) vómito y 1% (1) estridor.

Con respecto a los medicamentos para patologías o síntomas respiratorios se encontró que los mas usados son los corticoesteroides inhalados, broncodilatadores de acción corta inhalados y oxigenoterapia con representación porcentual de 14%, 12% y 10% respectivamente (Figura 7).

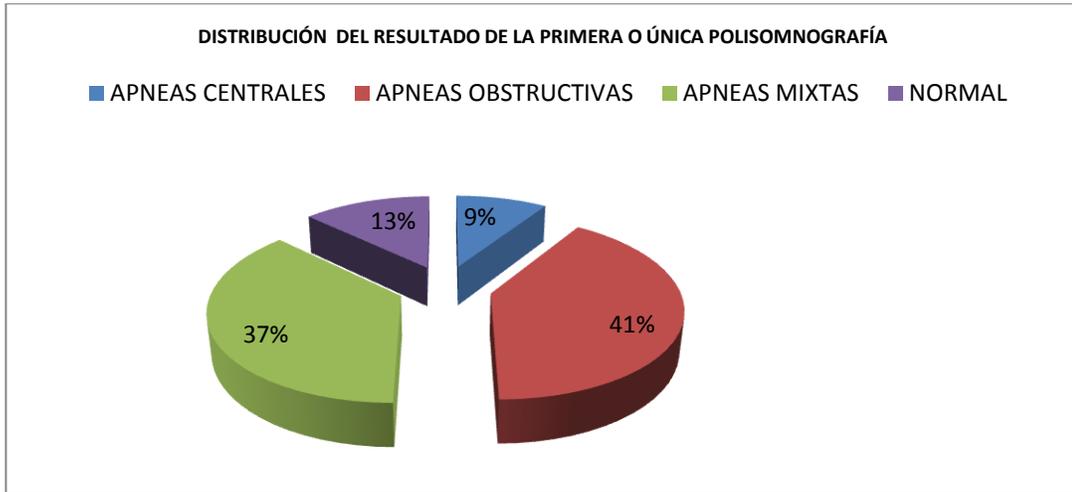
Figura 7. Medicamentos que usa el paciente al momento de la evaluación



Frente a los datos encontrados en cuanto al SAHOS, 49% (54) de los pacientes se ha practicado al menos una polisomnografía; de esta primera (pre quirúrgica) o única

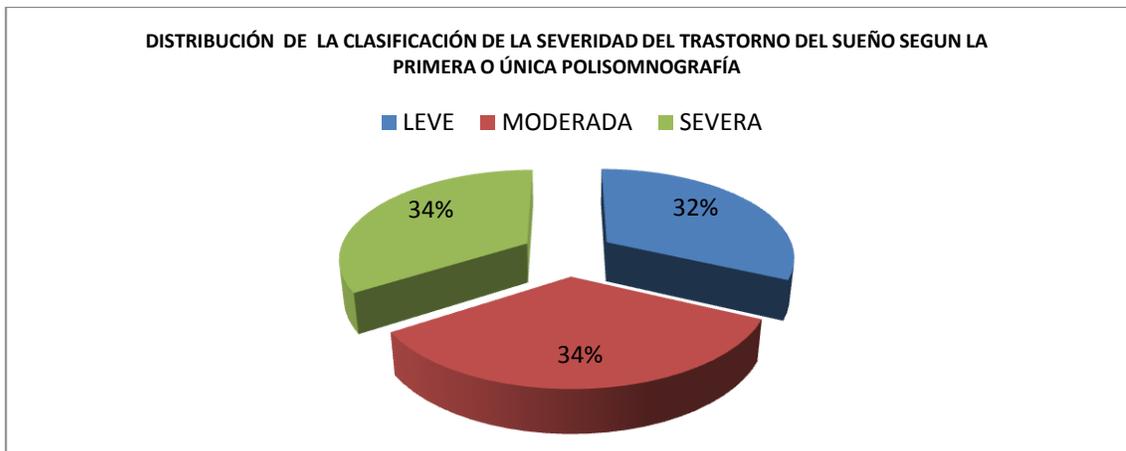
evaluación, 41% (22) presentaron apneas obstructivas, 37% (20) apneas mixtas, 13% (7) el resultado fue normal, 9% (5) apneas centrales (ver figura 8).

Figura 8. Resultado de la primera o única polisomnografía realizada



En cuanto a la clasificación de severidad del trastorno del sueño en la primera o única polisomnografía se encontró que de los 47 pacientes que obtuvieron un resultado anormal, 34% (16) fue severo, 34% (16) moderado y 32% (15) leve. Ver figura 9.

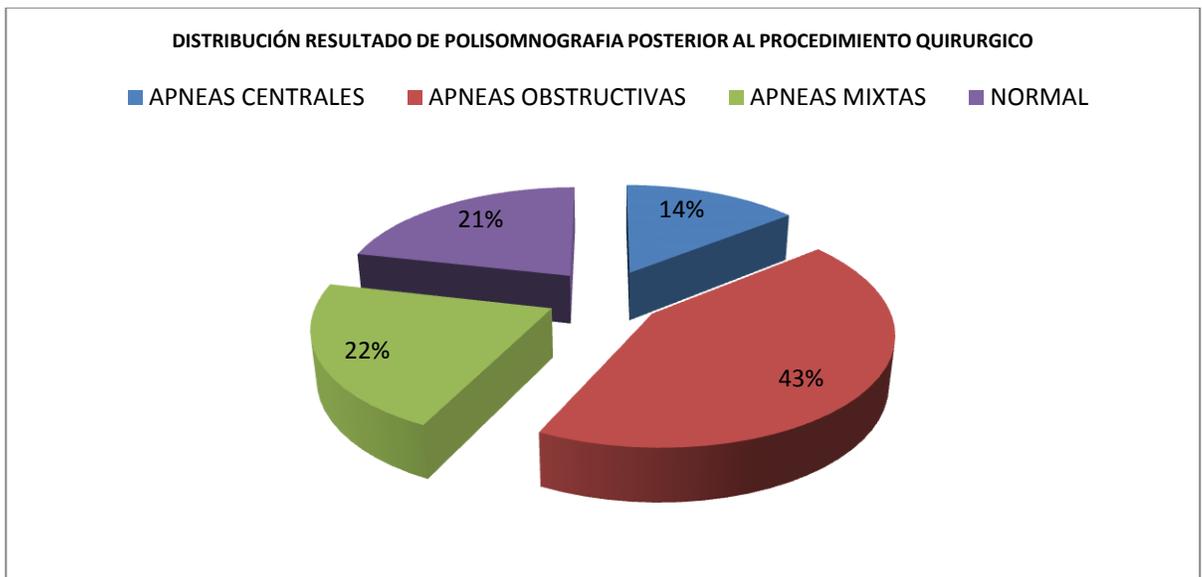
Figura 9. Distribución de la severidad del trastorno del sueño diagnosticada en la primera polisomnografía realizada al paciente



Teniendo en cuenta estos reportes se observó que fueron practicadas cirugías para el manejo de SAHOS en el 22% (24) del total del pacientes del estudio, quedando un 78% que no se había practicado cirugía alguna.

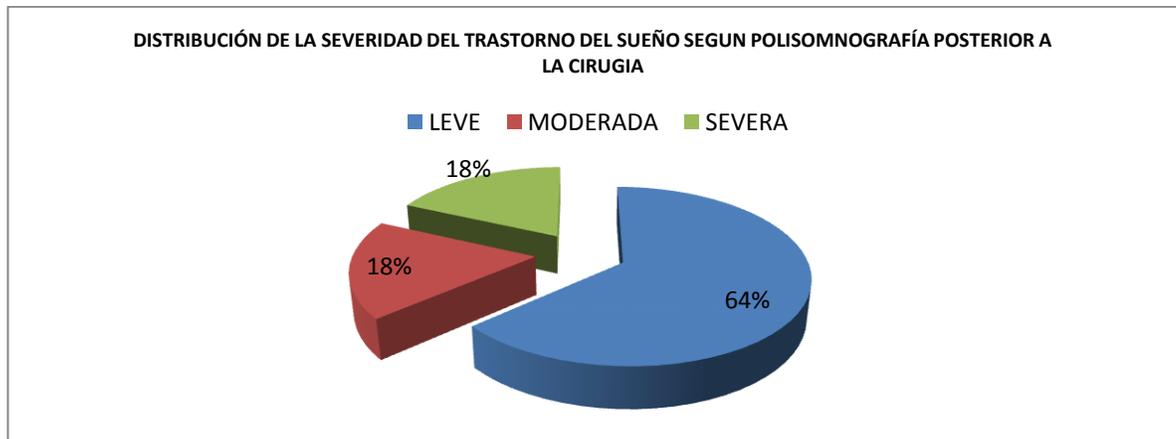
Posterior a la cirugía terapéutica del SAHOS, se practicaron solamente 14 estudios de polisomnografía de los 24 menores operados y de estos se encontró que 43% (6) persistían con apneas obstructivas, 22% (4) apneas mixtas, 21% (3) resultado normal y 14% (2) apneas centrales (Figura 10).

Figura 10. Distribucion del resultado de la polisomnografía realizada posterior a cirugía



11 pacientes presentaron algún grado de SAHOS posterior al procedimiento quirúrgico, identificando 64% (7) pacientes con afectación leve, 18% (2) moderada y 18% (2) severa (Figura 11).

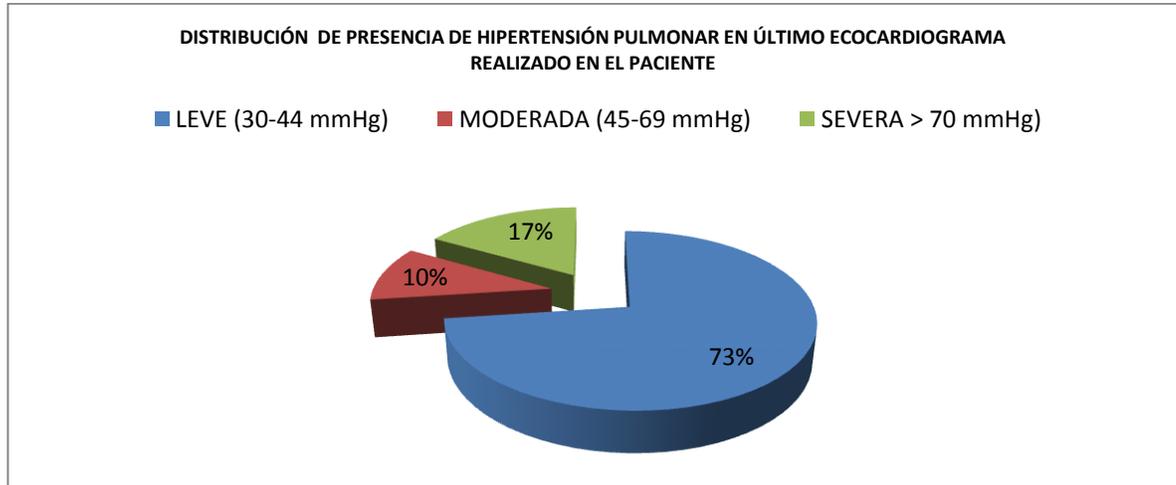
Figura 11. Distribucion de la severidad del trastorno del sueño diagnosticada en la polisomnografia realizada posterior a la cirugia.



Sobre la pregunta acerca de la realización del ecocardiograma solamente 1 paciente no le habían practicado nunca este estudio. La distribución de los hallazgos en el ecocardiograma mas reciente o con hallazgo patológico fue distribuido de mayor a menor frecuencia con ductus arterioso persistente en 42% (47), hipertensión pulmonar 36% (40), comunicación interauricular 21% (23), comunicación interventricular 15% (17), canal auriculoventricular y tetralogía de Fallot con 2% (2) cada uno y como otras patologías congénitas cardiovasculares 13% (15) que fue distribuido en 6% (7) para la coartación de la aorta y 7% (8) para el foramen oval permeable. Teniendo en cuenta que en algunos casos se presentaba más de una anomalía.

El diagnóstico ecocardiografico de hipertensión pulmonar se dividió según la severidad y se ve reflejado en la figura 12.

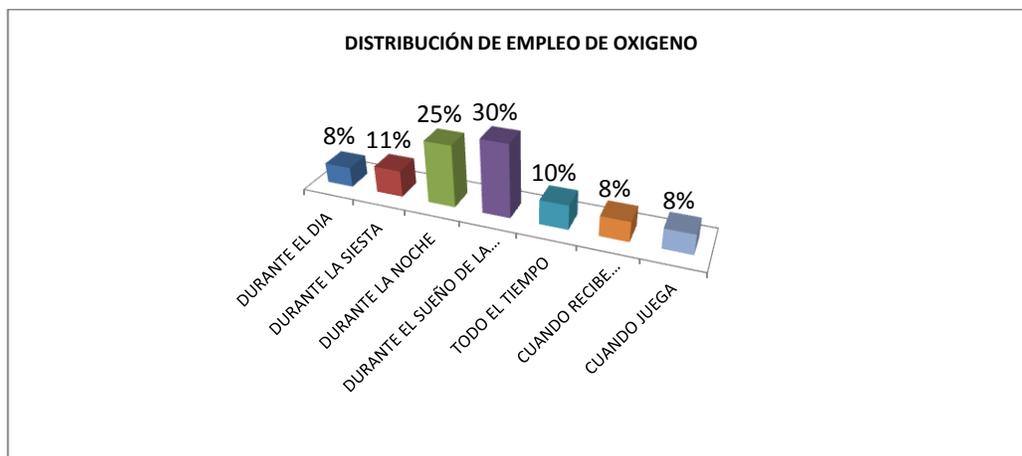
Figura 12. Distribucion del diagnostico de hipertension pulmonar en el ultimo ecocardiograma realizado.



Frente a la pregunta sobre la realización de cateterismo cardiaco, se encontró que solamente a un 9% (10) se le había practicado dicha intervención, sin discriminarse si fue diagnóstico o terapéutico por el desconocimiento por parte de los padres.

Con respecto a la utilización de oxigenoterapia se encontró la distribución según la figura 13.

Figura 13. Distribucion del empleo de Oxigenoterapia



## 7. Discusión

El presente estudio descriptivo de corte transversal, incluyó un total de 111 pacientes con trisomía 21 que viven actualmente en una altura de 2640 metros sobre el nivel del mar. Durante la búsqueda en la literatura médica sobre antecedentes de este tipo de trabajos, se obtuvo poca información al respecto, posiblemente por la ubicación geográfica de la mayoría de las capitales del mundo.

Las anomalías que afectan el sistema respiratorio en este grupo poblacional incluyen: reflujo gastroesofágico, hipertensión pulmonar primaria, apnea del sueño obstructiva, entre otras, las cuales son el origen frecuente de síntomas durante la infancia temprana: cianosis, dificultad respiratoria, apnea y retraso del crecimiento (42). Nuestro estudio reportó, en orden descendente, la presencia de cardiopatías congénitas, síndrome de apnea hipopnea del sueño, hipotiroidismo, enfermedad por reflujo gastroesofágico, hipertensión pulmonar, asma y trastorno de deglución, como las comorbilidades halladas con mayor frecuencia.

Es importante tener en cuenta que la altura obliga al cuerpo humano a realizar ciertos cambios desde el punto de vista fisiológico para lograr su adaptación. Basados en lo anterior, los pacientes con síndrome de Down se enfrentan a mayores retos desde el punto de vista cardiorrespiratorio cuando viven sitios con alturas semejantes a las de Bogotá. El efecto más importante de la altura sobre los procesos fisiológicos es el descenso en la presión de oxígeno y su contenido en la sangre circulante. Este descenso está directamente relacionado con la reducción en la presión barométrica: en la medida que ésta desciende, la presión parcial de oxígeno también cae. A una altura de 5850 metros, la presión

atmosférica, y por consiguiente, la presión parcial de oxígeno, es cerca de la mitad que al nivel del mar (43).

Los cambios fisiológicos adaptativos a la altura han sido ampliamente analizados en personas sanas que residen o visitan estos lugares por razones laborales, familiares o deportivas. Se calcula que aproximadamente 140 millones de personas en todo el mundo viven permanentemente a alturas mayores de 2500 msnm y posiblemente un número semejante visitan dichas alturas cada año, muchos de los cuales requerirán asistencia médica (44). A pesar de lo anterior, han sido pocos los trabajos que incluyan grupos poblacionales de riesgo como el síndrome de Down y su comportamiento clínico en las alturas. Mencionado esto, surge la necesidad de explorar las manifestaciones clínicas de los pacientes pediátricos con síndrome de Down que residen permanentemente en Bogotá, ciudad que se encuentra a 2640 metros sobre el nivel del mar.

Considerando la alta morbilidad que se observa en los pacientes con síndrome de Down, y por consiguiente, los elevados costos médicos necesarios para su atención, nuestro estudio revela una alta tasa de cobertura en seguridad social (solo se registró 1 paciente particular durante el período analizado), lo cual puede incidir eventualmente en la evolución clínica de los menores. Es importante recalcar que la mayoría de pacientes recopilados en este trabajo fueron obtenidos en una institución de carácter privado que contrata con las diferentes aseguradoras médicas existentes en nuestro país.

Nuestro estudio reveló un promedio de 4 hospitalizaciones por paciente, siendo bronquiolitis y neumonía los diagnósticos reportados con mayor frecuencia. La

introducción de antibióticos y la desinstitucionalización de los individuos afectados han reducido en forma importante el impacto de la función inmune alterada de los pacientes con síndrome de Down (45). Dicha anomalía se ha documentado en virtualmente todos los componentes del sistema inmune, incluyendo los niveles de inmunoglobulinas, títulos de anticuerpos específicos, respuesta de fagocitos y quimiotaxis, alteración en las células T, B y NK y en la producción de citoquinas (45). A pesar de los avances en los tratamientos, los niños y adultos con síndrome de Down continúan presentando mayor morbilidad y mortalidad secundarias a enfermedades infecciosas. Un estudio de admisiones hospitalarias durante los años 90 encontró que el 27% de los niños con síndrome de Down han tenido al menos una hospitalización antes de cumplir su primer año de vida, incrementándose dicha tasa a 72% a los 5 años de edad, siendo las patologías respiratorias la principal causa en la mayoría de los casos (45). Nuestro estudio encontró que cerca del 70% de los pacientes han ingresado al menos una vez a una unidad de cuidado intensivo (UCI) pediátrico o neonatal; de ellos, cerca de un tercio requirieron ventilación mecánica durante su estadía en UCI, lo cual destaca la importancia de la patología pulmonar como causante de morbilidad grave en pacientes con síndrome de Down.

Respecto a la presencia de antecedentes médicos en los pacientes, sigue siendo la cardiopatía congénita la que encabeza la lista de morbilidades. Nuestro trabajo reveló su presencia en cerca del 75% de los casos, lo cual difiere del 60% documentado en el estudio de Freeman (1). La prevalencia de cardiopatía congénita en esta población es aproximadamente 40 a 50% (42). Los defectos completos del tabique auriculoventricular representan cerca del 40% de todas las cardiopatías congénitas en los pacientes con

trisomía 21; sin embargo, este valor se puede incrementar hasta el 60% cuando se incluyen defectos parciales (defectos del septum atrial primum y canal auriculoventricular) (42). La distribución de las cardiopatías congénitas presentadas por nuestros pacientes fue semejante a la reportada en la literatura. La Academia Americana de Pediatría recomienda la realización rutinaria de ecocardiografía neonatal en los pacientes con síndrome de Down para facilitar el diagnóstico temprano de cardiopatías y su eventual intervención, considerando el riesgo incrementado de enfermedad vascular pulmonar en esta población (42). El aparente aumento en la incidencia de cardiopatías congénitas en pacientes con síndrome de Down desde 1970 hasta 1989 se relacionó con mejor detección de estas patologías, en particular ductus arterioso persistente y defectos del tabique interauricular (45). Hay datos que sugieren que el tabaquismo materno puede ser un factor de riesgo para la presencia de cardiopatías congénitas en pacientes con síndrome de Down (45). De igual forma, se han identificado diversas regiones del cromosoma 21 que contienen genes relacionados con cardiopatías congénitas. La heterotrisomía (presencia de 3 cromosomas asociados a los abuelos o *grandparental chromosomes*) se ha asociado con la presencia de defectos del tabique interventricular en personas con trisomía 21 (45).

El 36% de nuestros pacientes presentaron antecedente de hipertensión pulmonar, porcentaje cercano al 40% reportado por Baraona (16). La hipertensión pulmonar ocurre más a menudo y en forma más temprana en niños con cardiopatías congénitas y síndrome de Down, especialmente en presencia de grandes corto-circuitos de izquierda a derecha (45). Se ha reportado un incremento en la incidencia de aproximadamente 10 veces de hipertensión pulmonar persistente en recién nacidos con trisomía 21, sin tener en cuenta variables como la edad gestacional y la presencia de cardiopatía congénita (45).

Respecto a los trastornos respiratorios inducidos por el sueño, solo la mitad de nuestra población reportó realización de polisomnografía; de ellos, cerca del 40% presentaron antecedente de síndrome de apnea hipopnea del sueño, predominando la apnea-hipopnea obstructiva (SAHOS) sobre las apneas mixtas y centrales. Todos los síndromes con alteraciones creaneofaciales (compuestos por glosoptisis, retrognatía, alteraciones palatinas y cualquier anomalía que modifique la vía aérea superior) constituyen factores de riesgo para el desarrollo de síndrome de apnea hipopnea del sueño (síndrome de Down, síndrome de Pierre Robín, síndrome de Treacher-Collins, síndrome de Apert, etc). Más de la mitad de los niños con síndrome de Down presentan síndrome de apnea hipopnea obstructiva del sueño (46). El relativo bajo desarrollo del tercio medio facial, algunas veces asociado con estrechez de la nasofaringe y mayor tasa de hipotonía, incrementan el riesgo de SAHOS en niños con síndrome de Down, aun encontrando amígdalas y adenoides de tamaño normal en el examen físico (27,45).

El tratamiento de elección en la mayoría de los casos de SAHOS consiste en la amigdalectomía con adenoidectomía. El SAHOS severo constituye una indicación de amigdalectomía absoluta (46,47). Merrel y Shott encontraron en 2007 que solo un tercio de los pacientes con historia de adenoidectomía o amigdalectomía tuvieron una polisomnografía postoperatoria normal, además demostró que la realización de faringoplastia lateral no representó beneficios significativos (45). En nuestro estudio solamente 24 pacientes con SAHOS tuvieron antecedente de cirugía de ferulización de vía aérea superior; de ellos, se realizó polisomnografía de control postoperatorio en 14 menores, encontrando apnea-hipopnea obstructiva leve en la mayoría de los controles. Es

importante anotar que la apnea obstructiva del sueño puede incrementar el riesgo de hipertensión pulmonar en individuos susceptibles (27).

Respecto a la presencia de síntomas respiratorios altos y bajos, se encontró en nuestro estudio que entre el 29 y 35% de los pacientes han presentado síntomas persistentes sugestivos de rinitis alérgica (prurito nasal, prurito ocular, estornudos); además, síntomas sugestivos de asma (tos asociada al ejercicio, al llanto o a la risa, tos nocturna, tos diurna, estridor) estuvieron presentes entre el 11 y el 20% de los menores incluidos. Weijerman (48) comparó la prevalencia de sibilancias recurrentes en niños con síndrome de Down (casos), sus hermanos y una población no relacionada (controles). Se aplicó el cuestionario de síntomas respiratorios del Estudio Internacional de Asma y Alergia en la Infancia, siendo respondido por 130 padres de niños con síndrome de Down, 167 de sus hermanos y 119 personas con la misma edad y sexo de los pacientes “caso”. A 12 meses de seguimiento, los niños con síndrome de Down tenían más sibilancias que sus hermanos y controles. Previo a esto se había diagnosticado asma en 3.1% de niños con síndrome de Down, 4.2% en los hermanos y 6.7% de los controles. A los 4 años de seguimiento, el diagnóstico de asma no fue confirmado en los niños con síndrome de Down que tuvieron sibilancias recurrentes y no se encontró ningún tipo de atopia en ellos. Se concluyó que las sibilancias recurrentes son frecuentes en el síndrome de Down, sin embargo, no existen factores específicos relacionados con este síndrome para desarrollar asma (48).

Llama la atención en nuestro estudio que solamente un 14% los pacientes estaban recibiendo manejo controlador con esteroides inhalados y un 4% con modificadores de los

leucotrienos, a pesar de encontrar una frecuencia de síntomas respiratorios tanto altos como bajos entre un 11 y 35% de los pacientes sintomáticos persistentes.

## 8. Conclusiones

Los síntomas respiratorios persistentes altos en los pacientes con trisomía 21, predominaron sobre los síntomas bajos, en la población analizada en la ciudad de Bogotá.

Cabe resaltar como los motivos de hospitalización respiratorias más frecuentes en esta población pediátrica fueron dados por síntomas respiratorios bajos como la bronquiolitis y neumonía a pesar de que los síntomas persistentes fueran altos en este tipo de pacientes. Llevandolos a ser hospitalizados en unidades de cuidado intensivo tanto neonatal como pediátrica en su mayoría, pero con una tasa de soporte ventilatorio mecánico bajo.

A pesar de que la mayoría de pacientes con síndrome de Down analizados cuentan con vinculación al sistema colombiano de seguridad social, llama la atención la relativa baja utilización de medicamentos controladores y la falta de estudios extensivos protocolizados en los pacientes con esta cromosopatía, considerando las tasas de síntomas respiratorios altos y bajos hallados.

Dentro de los hallazgos polisomnográficos en los pacientes incluidos, solamente la mitad de ellos se les había practicado el estudio al menos una vez, encontrando como las apneas de tipo obstructivo siguen siendo el principal hallazgo en esta población de pacientes. A su vez se documentó como los pacientes que tenían apneas de tipo obstructivo y que fueron llevados a adenoamigdalectomía, persistieron en un bajo grado con esta mismo hallazgo.

Al comparar nuestro estudio con otros realizados a nivel del mar, se encontraron valores semejantes de hipertensión pulmonar.

## **9. Limitaciones del Estudio**

Debido al diseño del presente estudio (descriptivo de corte transversal), no es posible establecer relaciones causales entre las variables, ni especificar factores de pronósticos para los pacientes con síndrome de Down. Sin embargo, los datos obtenidos podrán ser empleados en futuras investigaciones en las que se desee aclarar relaciones causales.

## Bibliografía

1. Freeman SB, Taft LF, Dooley KJ, et al. Population-based study of congenital heart defects in Down syndrome. *Am J Med Genet* 1998;80:213–7.
2. McDowell K, Craven D. Pulmonary complications of Down Syndrome during childhood. *The Journal of Pediatrics* 2011; 178 – 194.
3. Freeman S, Grantham M, Hassold T, et al. Cytogenetic and molecular studies of spontaneous human abortions. *Am J Hum Genet* 1996; 49.
4. Down JHL. Observation on an ethnic classification of idiots. *London Hosp Clin Lect Rep* 1866; 3:259.
5. Lejeune J, Gauthier M, Turpin R. Les chromosomes humains en culture de tissus. *C R Acad Sci* 1958; 248:602.
6. Kaminker P, Armando R. Down Syndrome. First part: clinical and genetic approach. *Arch Argent Pediatr* 2008; 106(3):249-259.
7. George T, Capone MD. Down syndrome: advance in molecular biology and neurosciences. *J Dev Behav Pradiatr* 2001; 22:40-59.
8. Cooley WC, Graham JM. Down syndrome: An update and review for the primary physician. *Clin Pediatr* 1991; 30:233.
9. Brown AS, Feingold E, Broman KW, Sherman SL. Genomewide variation in recombination in female meiosis: a risk factor for non-disjunction of chromosome 21. *Hum MolecGenet* 2000; 9:515-523.

10. Patterson D, Cabelof D. Down Syndrome as a model of AND polymerade beta haploinsufficiency and accelerated aging. *Mech of Aeg and Devel* 2012; 133: 133 – 137.
11. Marder E, Dennis J. Medical management of children with Down's syndrome. *Curr Paediatr* 2001; 11:57-63
12. Cooley WC, Graham JM. Down syndrome: An update and review for the primary physician. *Clin Pediatr* 1991; 30:233.
13. Antonarakis SE, Petersen MB, McInnis MG, et al. The meiotic stage of nondisjunction in trisomy 21: Determination using DNA polymorphisms. *Am J Hum Genet* 1992; 50:544 - 550.
14. Hall BM. Mongolism: A clinical and cytogenetic study. *Acta Paediatr Suppl* 1964; 154:1-95.
15. Rubin SS, Rimmer JH, Chicoine B. Overweight prevalence in persons with Down syndrome. *Ment Retard* 1998;36:175–81.
16. Baraona F, Gurvitz M, et al. Hospitalizations and Mortality in the United States for Adults with Down Syndrome and Congenital Heart disease. *Am J Cardiol* 2013;111:1046-1051.
17. Pameijer CR, Hubbard AM, Coleman B, et al. Combined pure esophageal atresia, duodenal atresia, biliary atresia, and pancreatic ductal atresia: prenatal diagnostic features and review of the literature. *J Pediatr Surg* 2000;35:745–7.

18. Davidson M. Primary care for children and adolescents with Down Syndrome. *Pediatr Clin N Am* 55 (2008) 1099–1111.
19. 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.
20. Day SM, Strauss DJ, Shavelle RM, Reynolds RJ. Mortality and causes of death in persons with Down syndrome in California. *Dev Med Child Neurol* 2005;47:171-6.
21. Hilton JM, Fitzgerald DA, Cooper DM. Respiratory morbidity of hospitalized children with Trisomy 21. *J Paediatr Child Health* 1999;35:383-6.
22. van Trotsenburg AS, Heymans HS, Tijssen JG, de Vijlder JJ, 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.
23. Sharma B, Khera S, Sondhi V, et al. Prevalence of pulmonary hypertension among Down syndrome children with congenital heart defects and comparison of its prevalence in non-syndromic children with congenital heart defect. *Med J Armed Forces India*, 2013.
24. D'Alto M, Romeo E, et al. Therapy for pulmonary hypertension due to congenital heart disease and Down's syndrome. *Int J Cardiol* 2013; 164:323 – 326.
25. Cooney TP, Wentworth PJ, Thurlbeck WM. Diminished radial count is found only postnatally in Down's syndrome. *Pediatr Pulmonol* 1988;5:204-9.

26. Chowdary YC, Patel JP. Recurrent pulmonary edema: an uncommon presenting feature of childhood obstructive sleep apnea hypoventilation syndrome in an otherwise healthy child. *Clin Pediatr (Phila)* 2001;40:287-90.
27. Kherandish – Gozal L, Gozal D. Sleep Disordered Breathing in Children: A Comprehensive Clinical Guide to Evaluation and Treatment. 1 Edition. 2012; 22: 303 – 308.
28. De Jong AL, Sulek M, Nihill M, Duncan NO, Friedman EM. Tenuous airway in children with trisomy-21. *Laryngoscope* 1997;107:345-50.
29. Uong EC, McDonough JM, Tayag-Kier CE, Zhao H, Haselgrove J, Mahboubi S, et al. Magnetic resonance imaging of the upper airway in children with Down syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:731-6.
30. Churchill S, Kieckhefer G. Sleep measurement and monitoring in children with Down Syndrome: A review of the literature 1960 – 2010. *Sleep Med Rev* 2012; 16: 477 – 488.
31. Forni GL, Rasore-Quartino A, Acutis MS, Strigini P. Incidence of bronchial asthma in Down syndrome. *J Pediatr* 1990;116:487-8.
32. Zachariah P, Ruttenber M, et al. Down Syndrome and Hospitalizations due to Respiratory Syncytial Virus: A population – Based Study. *J Pediatr* 2012; 160: 827 – 831.
33. Bloemers BL, van Furth AM, Weijerman ME, Gemke RJ, Broers CJ, vanden Ende K, et al. Down syndrome: a novel risk factor for respiratory syncytial virus bronchiolitis—a perspective birth cohort study. *Pediatrics* 2007;120:1076 – 81.
34. Selikowitz M. Health problems and health checks in school-aged children with Down syndrome. *J Paediatr Child Health* 1992;28:383-6.

35. Chaushu S, Yefenof E, Becker A, Shapira J, Chaushu G. A link between parotid salivary Ig level and recurrent respiratory infections in young Down's syndrome patients. *Oral Microbiol Immunol* 2002;17:172-6.
36. Chaushu S, Yefe Nof E, Becker A, Shapira J, Chaushu G. Parotid salivary immunoglobulins, recurrent respiratory tract infections and gingival health in institutionalized and non-institutionalized subjects with Down's syndrome. *J Intellect Disabil Res* 2003;47:101-7.
37. Rascon Trincado MV, Lorente Toledano F, Villalobos VS. A study of the functions of polymorphonuclear neutrophil in patients with Down's syndrome. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1988;16:339-45.
38. Abdel – Salam E, Abdel – Meguid I, Korraa S. Assessment of immune function in Down syndrome patients. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics* 2013;14:307 – 310.
39. Austeng M, Akre H, et al. Hearing level in Children with Down Syndrome at the age of eight. *Research in Developmental Disabilities* 2013; 34: 2251 – 2256.
40. Goldacre MJ, Wotton CJ, Seagroatt V, Yeates D. Cancers and immune related diseases associated with Down's syndrome: a record linkage study. *Arch Dis Child* 2004;89:1014-7.
41. Pereira K, Pedrolongo R, et al. Infants with down syndrome: percentage and age of acquisition of gross motor skills. *Research in Developmental Disabilities* 2013; 34: 894 – 901.
42. Rudolph C, Rudolph A, Lister G, et Al. Rudolph's Pediatrics. 22th Ed. Milwaukee (WI): McGraw Hill; 2010.

43. Hultgren H. High Altitude Medicine. 1 Ed. Ann Arbor (MI): Hultgren Publications; 1997.
44. Milller R. Miller's Anesthesia. 7th ed. Philadelphia (PA): Churchill Livingstone Elsevier; 2010.
45. Cassidy S, Allanson J, Management of Genetic Syndromes, *third edition, 2010; 23: 309-335.*
46. Moya M, Sacristán T, Blanco A. Indicaciones de amigdalectomía y adenoidectomía en el niño y adolescente. *An Esp Pediatr. 1997; 47 (1): 12-13.*
47. Villa JR, De Miguel J. Síndrome de apnea obstructiva del sueño en la infancia. *An Esp Pediatr 2001; (54):58-64.*
48. Weijerman ME, Brand PL, van Furth MA. Recurrent wheeze in children with Down syndrome: is it asthma? *Acta Paediatr. 2011 Nov; 100 (11):194 – 7 .*