

Complicaciones pulmonares del síndrome de Down durante la infancia

Por Karen M. McDowell y Daniel I. Craven

EN RESUMEN | Los niños con síndrome de Down se encuentran predispuestos a una amplia variedad de problemas respiratorios que pueden tener su origen en cualquier nivel del aparato respiratorio. Los problemas pulmonares que vemos a menudo consisten en: a) infecciones recurrentes y más graves de las vías respiratorias, b) las anomalías de estas vías, c) la enfermedad vascular pulmonar, d) la enfermedad pulmonar quística, y e) la apnea del sueño (AOS). Todos los problemas corrientes que se asocian con el síndrome de Down, como son la hipotonía, la disfagia y las anomalías de carácter inmune, contribuyen a la aparición de estos problemas respiratorios recurrentes, por lo que su evaluación ha de ser muy tenida en cuenta a la hora de evaluar y tratar a los niños con síndrome de Down cuando presentan estas dificultades respiratorias frecuentes o persistentes. Las cardiopatías congénitas, la patología gastrointestinal o la necesidad de cirugía acrecientan más aún la morbilidad y mortalidad derivadas de la patología respiratoria en estos niños. Las anomalías de la estructura de las vías respiratorias pueden ser complejas y requieren intervención quirúrgica en centros con amplia experiencia. Incluso problemas cuya asociación con el síndrome de Down es bien conocida, como es el caso de la AOS, son más difíciles de tratar que en el resto de la población.

El síndrome de Down, causado por la trisomía 21, es la anomalía cromosómica más frecuente, que afecta a uno de cada 600 a 800 nacimientos vivos. Aunque el tratamiento de las afectaciones cardíacas es con frecuencia el interés dominante durante el período neonatal, la esperanza de vida para los niños con síndrome de Down que tengan problemas menores o a los que se les haya reparado el corazón es de aproximadamente 60 años (Yang et al., 2002; Day et al., 2005; Glasson et al., 2003), y la atención médica óptima exige conocer la naturaleza multisistémica de este trastorno. Las guías publicadas sobre la supervisión de salud, que destacan todo un conjunto de problemas médicos para los que se recomiendan el seguimiento rutinario y una normativa de previsión en los niños con síndrome de Down (American Academy, 2001), ponen de manifiesto la importancia del seguimiento en el caso de la apnea obstructiva del sueño (AOS) durante la infancia y la adolescencia. El único otro tema respiratorio que se comenta en las recomendaciones es el aumento de la susceptibilidad a las infecciones respi-

раторias (Bloemers et al., 2010 c). La atención superficial que se presta a los temas respiratorios en la población con síndrome de Down está en contradicción con la amplia diversidad de problemas respiratorios que afectan comúnmente a estos niños.

Los datos sugieren que los problemas respiratorios son la causa más frecuente de admisión de los niños con síndrome de Down en un hospital, y la causa principal de la mortalidad infantil (Yang et al., 2002; Day et al., 2005). En un grupo de niños con síndrome de Down observados desde el período neonatal hasta los dos años, la enfermedad pulmonar o de las vías respiratorias alcanzó el 42% de las admisiones (van Trotsenburg et al., 2006). Además, los niños con

K.M. MCDOWELL
trabaja en Cincinnati Children's Hospital (USA)

síndrome de Down tienen a menudo múltiples anomalías como son la hipotonía, el retraso en el desarrollo, las anomalías craneofaciales, las anomalías cardíacas, muchas de las cuales terminan en, o contribuyen a, la aparición de una enfermedad respiratoria. Por tanto, el diagnóstico y el tratamiento de los problemas pulmonares en los niños requieren que se preste atención a todos los sistemas orgánicos. Mejorar el conocimiento de las complicaciones pulmonares frecuentemente asociadas al síndrome de Down incrementará reconocer la enfermedad, prevenir sus complicaciones y todo ello nos llevará a mejorar los resultados.

PROBLEMAS VASCULARES PULMONARES

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

Los niños con síndrome de Down que tienen un aumento del flujo sanguíneo pulmonar a causa de un shunt intracardíaco de corazón derecho a izquierdo pueden tener un desarrollo precoz de **hipertensión de la arteria pulmonar** (HAP). Existe una amplia variabilidad clínica porque algunos niños con síndrome de Down con cardiopatía congénita mueren de HAP en los primeros meses de vida, mientras que otros con síndrome de Down toleran importantes shunts durante años antes de someterse a la reparación quirúrgica. La HAP también se desarrolla en los niños con síndrome de Down más fácilmente por causa de la hipoxia derivada de la AOS o de la enfermedad pulmonar crónica (Marcus et al., 1991; Levine y Simpser, 1982; Loughlin et al., 1981; Hultcrantz y Svanholm, 1991). Esto se reconoce claramente incluso en los niños con síndrome de Down que no tienen cardiopatía congénita, pero cuando está también presente el shunt de corazón derecho a izquierdo, el efecto del incremento de flujo sanguíneo pulmonar aumenta significativamente el riesgo de enfermedad vascular pulmonar. La hipertensión pulmonar aparece con mayor frecuencia en recién nacidos con síndrome de Down, incluso si no hay cardiopatías congénitas, o AOS o enfermedad pulmonar crónica. En una revisión de 58 recién nacidos con síndrome de Down se apreció una incidencia mucho mayor de hipertensión pulmonar persistente del recién nacido que en la población general (Cua et al., 2007). Como posibles explicaciones de este hallazgo se ofrecen las anomalías en el desarrollo de la estructura vascular y los polimorfismos genéticos que influyen sobre la oxidación del óxido nítrico y de otros reguladores importantes de la resistencia de los vasos pulmonares. En otra serie, el 17% de los nacidos a término con síndrome de Down admitidos a cuidados intensivos tenían hipertensión pulmonar persistente del recién nacido sin que se apreciara una clara patología del parénquima pulmonar (Shah et al., 2004). Un total de 63% de los bebés con hipertensión arterial pulmonar sin enfermedad pulmonar tampoco tenían una grave cardiopatía congénita. Las causas etiológicas de hipertensión pulmonar persistente del recién nacido para el síndrome de Down incluían la policitemia 35(%), la asfixia (12%), el hemangioendotelioma (6%), y causas desconocidas (47%).

La hemorragia pulmonar crónica es otra complicación vascular que afecta de manera desproporcionada a los niños con síndrome de Down (Galant et al., 1983). La hemorragia pulmonar se puede presentar de forma aguda como hemoptisis o fallo respiratorio, o de forma subaguda con deficiencia en hierro, disnea crónica, o enfermedad intersticial difusa. Se ha identificado también en niños con síndrome de Down con pocos o con ningún síntoma a los que se les practica un lavado broncoalveolar por otras razones. Se puede desarrollar la hemorragia pulmonar en los niños con síndrome de Down y cardiopatía congénita a causa de un gran shunt de corazón izquierdo a derecho, del aumento de la presión venosa pulmonar por disfunción de la válvula mitral u obstrucción de la vena pulmonar, o por otras anomalías vasculares como la existencia de una doble red capilar (Cooney y Thurlbeck, 1982; Cooney et al., 1988). La hemorragia

pulmonar crónica puede también aparecer como resultado de una neumonía recurrente, de la aspiración, o de malformaciones pulmonares congénitas incluso en ausencia de cardiopatía congénita. Los fenómenos autoinmunes del tipo de la capilaritis pueden contribuir también a la hemorragia pulmonar en los pacientes con síndrome de Down. Se ha asociado la enfermedad celíaca, que es entre 5 y 16 veces más frecuente en el síndrome de Down (Goldacre et al., 2004), a la hemosiderosis pulmonar.

El edema pulmonar agudo se desarrolla más rápidamente en los niños con síndrome de Down, una indicación de la fragilidad de la integridad de los capilares pulmonares. Se describe el edema pulmonar más frecuentemente intraoperatoriamente o postoperatoriamente en niños con AOS en relación con el alivio rápido de la obstrucción de la vía respiratoria superior. Los equipos de anestesia y de cirugía han de estar preparados para la posibilidad de que surja un edema pulmonar post-obstrucción como complicación de cualquier problema que exija cirugía, especialmente la tonsilectomía. Se ha presentado al edema pulmonar recurrente no cardiogénico relacionado con la apnea obstructiva repetida, como rasgo presente de la AOS (Chowdary y Patel, 2001). Parece que los niños con síndrome de Down tienen mayor riesgo que los que no tienen síndrome de Down para desarrollar edema pulmonar debido a alturas elevadas (Durmowicz, 2001), por lo que las familias de los niños con síndrome de Down han de ser orientados sobre la posibilidad de esta complicación si se ven expuestos a alturas elevadas.

ENFERMEDAD DEL PARÉNQUIMA PULMONAR

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

Los resultados de los estudios de autopsia que comparan los pulmones de individuos con síndrome de Down con los de los que no lo tienen (Cooney et al., 1988; Gonzalez et al., 1991) demuestran un aumento del tamaño de los alvéolos junto con una disminución del número total de alvéolos y un ensanchamiento de los conductos alveolares, lo que sugiere que hay una alveolarización inadecuada de las unidades pulmonares terminales, distales a los bronquiolos respiratorios. El número de alvéolos oscilaba entre el 58 y el 83% del número previsto, con independencia de la presencia de cardiopatías congénitas. No se ven problemas de desarrollo pulmonar en los fetos con síndrome de Down, sino que aparecen durante el periodo de crecimiento alveolar temprano post-natal, y parece que permanecen estables después a lo largo de la vida (González et al., 1991). Los estudios realizados posteriormente para confirmar estos hallazgos consisten en grupos de muy pequeño tamaño e incluyen muchos pacientes con un amplio espectro de situaciones de comorbilidad y de intervenciones, por lo que las conclusiones resultan problemáticas. Más recientemente, el estudio de investigación en cooperación ChILD (Children with Interstitial Lung Disease) propuso una nueva clasificación de enfermedad pulmonar difusa pediátrica llamada “anomalías de crecimiento que reflejan una alveolarización deficiente”, que incluye a los niños con síndrome de Down. Es probable que, a partir de la colaboración de ChILD, aparezcan más datos sobre las anomalías del desarrollo pulmonar en los niños con síndrome de Down (Deutsch et al., 2007).

[Tabla II] COMPLICACIONES RESPIRATORIAS DEL SÍNDROME DE DOWN Y EVALUACIÓN RECOMENDADA

Complicaciones más frecuentes

Neumonía / infección respiratoria recurrente

- evaluación inmunitaria
- considerar broncoscopia para evaluar las anomalías anatómicas (p. ej., bronquio traqueal)
- evaluar la función deglutoria para la disfagia

Respiración alterada durante el sueño

- polisomnograma si existen ronquidos, hipertrofia adenoide o amigdalar, patrón pobre de sueño, obesidad o hipertensión pulmonar

Laringomalacia

- considerar una broncoscopia flexible para evaluar su gravedad incluso en casos clínicamente ligeros
- si es entre moderada y grave, considerar el polisomnograma para evaluar la apnea obstructiva del sueño
- evaluar la función deglutoria

Traqueobroncomalacia

- tenerla en cuenta si el paciente tiene respiración ruidosa, tos crónica, silbidos persistentes o atípicos
- recurrir a la broncoscopia flexible

Bronquio traqueal

- tenerlo en cuenta en pacientes con neumonía recurrente o persistente del lóbulo superior

Hipertensión pulmonar

- tenerla en cuenta en todos los pacientes con obstrucción de las vías respiratorias superiores, o con hipoxia que no tenga explicación
- ecocardiografía y consulta a cardiología

Quistes subpleurales

- son por lo general un hallazgo incidental en la tomografía computerizada del pulmón
- por lo general se controlan mediante observación

Estenosis subglótica

- hacer broncoscopia

Menos frecuentes

Edema pulmonar post-obstrucción

- anticiparlo en pacientes que requieran cirugía de las vías respiratorias superiores

Edema pulmonar por altitud

Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido

Anillos traqueales completos

- se diagnostican mediante broncoscopia

Hemorragia pulmonar

- considerarla en pacientes con radiografías anormales recurrentes de tórax, hipoxia no explicable, o anemia
- realizar broncoscopia

Enfermedad pulmonar intersticial

- tenerla en cuenta en pacientes con hipoxia no explicable, taquipnea persistente
- realizar tomografía computerizada de tórax

En 1986 aparecieron las primeras descripciones de quistes subpleurales en asociación con el síndrome de Down en 2 bebés con síndrome de Down y cardiopatía congénita, en los que en la autopsia aparecieron numerosos quistes pequeños pulmonares en la región subpleural (Joshi et al., 1986). Los quistes subpleurales se detectan mal en la radiografía simple, pero se identifican fácilmente en la tomografía computerizada del tórax y mediante histología del tejido. Los



quistes subpleurales son raros en las personas que no tienen síndrome de Down, pero aparecen en el 20 a 36% de los niños con síndrome de Down (Gonzalez et al., 1991). Aparecen con mayor frecuencia si hay una cardiopatía congénita asociada (Biko et al., 2008; Tyrrell et al., 1999). Contribuyen a la formación de estos quistes todas las alteraciones del desarrollo pulmonar antes descritas: el menor número de alvéolos, el aumento de las dimensiones alveolares y las anomalías del tejido conjuntivo (Joshi et al., 1986; Biko et al., 2008; Tyrrell et al., 1999). En las series publicadas se confirma la preferencia por la localización periférica (subpleural) de los quistes pulmonares en el síndrome de Down, aunque pueden aparecer también a lo largo de las fisuras pulmonares y troncos broncovasculares (Biko et al., 2008; Tyrrell et al., 1999). Es típico que los quistes en el síndrome de Down aparezcan en gran número, pequeños (por lo general de 1-4 mm. de diámetro), en comunicación con los espacios aéreos más próximos (González et al., 1991), diferenciables histológicamente de otras lesiones quísticas pulmonares. Las consecuencias reales fisiológicas de estos quistes subpleurales no son claras. Además, el impacto clínico parece ser muy variable, sin que se haya evidenciado una clara alteración en muchos de los individuos, y el tratamiento por lo general es conservador. Sin embargo, es impor-

tante que se identifique correctamente la presencia de quistes subpleurales en los niños con síndrome de Down porque pueden aumentar el riesgo de neumotórax y otras lesiones del parénquima durante el postoperatorio o durante la ventilación mecánica. Finalmente, es importante reconocer la localización establecida y la asociación de estos quistes con el síndrome de Down para que no se confundan con problemas más graves.

ALTERACIONES DE LA RESPIRACIÓN DURANTE EL SUEÑO Y COMPLICACIONES ASOCIADAS

Las alteraciones de la respiración durante el sueño son los trastornos respiratorios más frecuentes que afectan a los niños con síndrome de Down. Su prevalencia iguala a la de los trastornos cardíacos, auditivos y visuales juntos en el síndrome de Down y excede con mucho a la del hipotiroidismo (15%) clásicamente vinculado al síndrome de Down. La AOS afecta a los

niños con síndrome de Down de todas las edades, con una prevalencia que oscila entre el 30 y el 75% si se compara con el 2% de la población pediátrica general (Marcus et al., 1991; Shott et al., 2006; Fitzgerald et al., 2007; de Jong et al., 1997). Puesto que los niños con síndrome de Down se ven frecuentemente afectados por factores visuales, auditivos y de otra naturaleza que ejercen su impacto sobre el desarrollo conductual y neurocognitivo, resulta particularmente importante identificar si hay una AOS coexistente. Se vio que casi todos los niños con síndrome de Down que roncan (97%) tenían AOS confirmada por polisomnografía, aunque el 91% tenía un índice de masa corporal normal (Fitzgerald et al., 2007). Sin embargo, al igual que ocurre con las personas que no tienen síndrome de Down, el aumento del índice de masa corporal se acompaña de mayor riesgo de AOS en los que tienen síndrome de Down. Esto tiene especial importancia ya que hay una mayor prevalencia de obesidad en las personas con síndrome de Down. La gravedad de la AOS es variable pero en las series publicadas, muchos de los niños cumplen los criterios propios de la AOS moderada a grave (índice de apnea-hipopnea > 5) (Shott et al., 2006; Fitzgerald et al., 2007).

El examen por fibra óptica y las exploraciones de imagen por resonancia magnética (MRI) de las vías respiratorias superiores han perfilado un conjunto de características estructurales y dinámicas que predisponen a los niños con síndrome de Down a desarrollar la AOS. Éstas comprenden el tamaño pequeño de la parte media e inferior del esqueleto facial, el estrechamiento de las vías aéreas nasales, la micrognatia, el aumento de la colapsabilidad de las vías orofaríngea e hipofaríngea, y el agrandamiento relativo de la lengua (de Jong et al., 1997; Uong et al., 2001; Donnelly et al., 2004; Guimaraes et al., 2008). Es conflictiva la información que existe sobre el tamaño y las consecuencias fisiológicas de las adenoides y las amígdalas en los niños con síndrome de Down. Los estudios no han demostrado de forma convincente que los niños con síndrome de Down tengan mayor riesgo de presentar hipertrofia adenoamigdalar, pero se ha descrito que el desplazamiento de las amígdalas hacia la línea media contribuye a la AOS (Shott et al., 2006). Un estudio en el que se utilizó MRI mostró reducción del tamaño medio amigdalar en comparación con sujetos controles (Uong et al., 2001). Aunque la adenoamigdalectomía mejora las alteraciones respiratorias durante el sueño, es frecuente que quede una AOS residual (Shott et al., 2006; Uong et al., 2001; Donnelly et al., 2004), debido a la permanencia de problemas estructurales o funcionales de las vías respiratorias. Por consiguiente, se recomienda reevaluar la OAS tras la adenoamigdalectomía mediante un polisomnograma. En los niños con síndrome de Down aparecen con mayor frecuencia complicaciones postoperatorias inmediatas como son la apnea, la hipoxemia y el edema pulmonar postobstrutivo (Goldstein et al., 1998).

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

Como ya se ha mencionado, la hipoxia intermitente crónica y la acidosis respiratoria debidas a la AOS provocan con más facilidad hipertensión pulmonar y cor pulmonale en pacientes con síndrome de Down. Aunque el tratamiento de la AOS revierte la hipertensión pulmonar de forma parcial o completa en algunos niños con síndrome de Down, otros entran en una morbilidad cardiovascular permanente (Kawai et al., 1995). En resumen, las alteraciones respiratorias relacionadas con el sueño en los niños con síndrome de Down son excepcionalmente frecuentes y, como ocurre con los demás niños, se detectan mal con una simple historia clínica. Es de causa multifactorial y, por tanto, responde de forma incompleta a los enfoques habitua-

les de tratamiento. Por este motivo, en los niños con síndrome de Down están justificados el gasto y las molestias que suponen realizar el seguimiento polisomnográfico en un gabinete pediátrico de sueño.

ANOMALÍAS DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS

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

respiratorias (Marcus et al., 1991). Puesto que los niños que presentan anomalías traqueales pueden tener tos, sibilancia o respiración ruidosa de forma crónica, cualquiera de estos problemas pueden ser falsamente diagnosticados como infección recurrente, asma, o laringomalacia.

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

ble que se desarrolle en los niños con síndrome de Down después de una intubación porque es fácil equivocarse al elegir un tubo endotraqueal de un tamaño superior al que corresponde a unas vías respiratorias que son más pequeñas en los pacientes con síndrome de Down (de Jong et al., 1997; Shott, 2000, 2006). En un estudio prospectivo se evaluó el tamaño del tubo endotraqueal durante la intubación por problemas quirúrgicos en 42 niños con síndrome de Down y en 32 controles, en los que no había historia de estridor o intubación anterior. Los niños con síndrome de Down requirieron un tubo endotraqueal de un tamaño 2 a 3 escalas más pequeñas que los controles de la misma edad, siendo el diámetro traqueal medido mediante MRI más pequeño en los pacientes con síndrome de Down que en los controles (Shott, 2000).

A menudo no se tiene en cuenta la naturaleza multifactorial de la obstrucción de las vías res-



piratorias en los niños con síndrome de Down y eso puede plantear problemas diagnósticos y terapéuticos. En una revisión, 71 de 518 niños con síndrome de Down (14%) vistos en un periodo de 5 años tenían obstrucción de las vías respiratorias superiores (Jacobs et al., 1996). De ellos, el 40% (30 de los 71) tenían hipertrofia de amígdalas y adenoides. El 50% de los pacientes con hipertrofia amigdaloadenoide (15 de los 30) tenían además otros problemas compatibles con la obstrucción de vías respiratorias superiores. Los 39 pacientes con los síntomas más graves fueron analizados mediante faringolaringoscopia y broncoscopio. Se detectaron lesiones obstructivas múltiples en el 38% (15/39) de las broncoscopias, siendo la anomalía más frecuente de las vías respiratorias bajas la traqueobroncomalacia, que fue detectada en el 59% (23/39). Otros hallazgos fueron la laringomalacia (28%), la macroglosia (26%), la estenosis subglótica (23%) y la estenosis traqueal congénita (5%). Cinco pacientes requirieron traqueostomía debido a la obstrucción persistente de las vías respiratorias superiores. Con mayor probabilidad, los niños con síntomas más graves eran más pequeños, mostraban más de un sitio de obstrucción de las vías, y era menos probable que se resolviera su problema de forma completa después de la cirugía de las vías. El 24% de los pacientes que fueron sometidos a intervención quirúrgica por causa de la obstrucción respiratoria mostraron síntomas residuales moderados o graves después de la operación. Aproximadamente el 50% de los pacientes con obstrucción de vías respiratorias superiores mostraron hipertensión pulmonar objetivada mediante ecocardiograma o cateterismo cardíaco. La hipertensión mejoró tras la cirugía de las vías respiratorias en todos los niños salvo en 4 (91%). Este resultado demuestra la implicación de la obstrucción de las vías respiratorias superiores como importante factor causante de la hipertensión pulmonar en los niños con síndrome de Down.

También se encuentran con mayor frecuencia en los niños con trisomía 21 otras anomalías de las vías respiratorias que son raras en la población general, como es el caso del bronquio traqueal y de los anillos traqueales completos (McLaughlin et al., 1985). El bronquio traqueal es un bronquio del lóbulo superior derecho que se origina a nivel o por encima del nivel de la carina, y que cursa como neumonía recurrente o como atelectasia del lóbulo superior derecho. En una serie reciente sobre hallazgos endoscópicos en niños con síndrome de Down se ha descrito un 21% de pacientes con bronquio traqueal (Bertrand et al., 2003). La asociación de estenosis traqueal con anillos traqueales completos en el síndrome de Down se ha descrito de forma anecdótica en pequeñas series de casos (Wells et al., 1992; Townsend y Mohon, 1997; Weber y Fiore, 2000). En una serie de pacientes más grande con anillos traqueales completos, 7 de los 40 pacientes tenían síndrome de Down (Bravo et al., 2006). La presentación clínica de los pacientes con anillos traqueales completos varía entre el distrés respiratorio grave y los síntomas respiratorios intermitentes con infecciones respiratorias de vías superiores. El tratamiento supone la reconstrucción laringotraqueal por aplicación de injertos o por traqueoplastia laminar. Con frecuencia falla la cirugía reconstructora en estos pacientes hasta que la vía es reparada de forma completa, lo que refuerza la importancia de recurrir a un centro con experiencia quirúrgica en la reconstrucción de las vías respiratorias pediátricas. En una pequeña minoría de casos, puede haber un crecimiento adecuado de las vías respiratorias que evita de ese modo el recurso a la cirugía (Rutter et al., 2004).

ASMA

En un estudio reciente se publicaron datos obtenidos de una encuesta de salud que comparaba 146 niños con síndrome de Down con 95 controles entre 3 y 17 años, para una batería de problemas de salud (Schieve et al., 2009). Sobre la base de la información ofrecida por el cuidador, la tasa de “asma previo” (19,4% vs. 13,2%) y “ataque de asma en los 12 meses anteriores” (8,7% vs. 5,8%) fue mayor en los niños con síndrome de Down, si bien no alcanzó significación estadística. Sin embargo, en múltiples estudios anteriores se ha descrito una menor prevalencia de asma en los niños con síndrome de Down (Forni et al., 1990; Selikovitz, 1992; Hilton et al., 1999). Dos estudios australianos, uno que examinaba informes de pacientes ambulatorios sobre asma (Selikovitz, 1992) y el segundo que investigaba las admisiones hospitalarias a causa

del asma (Hilton et al., 1999), hallaron tasas significativamente menores en pacientes con síndrome de Down que en el resto de la población. Ninguno de los niños fue clasificado como asmático grave, y sólo en una pequeña minoría de niños con síndrome de Down el asma fue la razón fundamental de admisión hospitalaria.

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

INFECCIÓN, COMPROMISO INMUNE Y OTROS PROBLEMAS RESPIRATORIOS

Los niños con trisomía 21 tienen mayor riesgo de sufrir *infecciones respiratorias* que los demás niños, y mayor probabilidad de que el curso de su enfermedad sea más grave e incluso mueran por causas respiratorias. Como causas de admisión hospitalaria, las cardiopatías congénitas supusieron sólo la mitad de las enfermedades respiratorias (44/197 vs. 83/197) (Hilton et al., 1999). En el subgrupo de pacientes con síndrome de Down que fueron sometidos a cirugía, el riesgo de infección respiratoria fue unas 3 veces mayor que en los niños con síndrome de Down que no fueron sometidos a cirugía. El síndrome de Down con cardiopatía o problemas gastrointestinales asociados supuso un factor de riesgo de admisión por problemas respiratorios, con independencia de que hubiera cirugía de por medio. En una serie de pacientes con síndrome de Down, la patología respiratoria fue la razón de más de la mitad de las admisiones no quirúrgicas. La infección respiratoria fue causa del 80% de las admisiones hospitalarias y el 78% de las admisiones en las unidades de terapia intensiva (Hilton et al., 1999). La neumonía fue el problema respiratorio más común como entidad única, contribuyendo al 18% de todas las hospitalizaciones y al 43% de las admisiones en las unidades de terapia intensiva de niños con síndrome de Down. En las personas con trisomía 21, los problemas respiratorios, con independencia del asma, fueron más graves, provocaron estancias más largas y costaron 2 a 3 veces más por admisión.

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

(Nisihara et al, 2010) y el aumento de la apoptosis temprana de linfocitos (Elsayed y Elsayed, 1996).

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

La vacunación contra el neumococo y el virus de la gripe, la vigilancia de los signos y síntomas respiratorios, y la pronta intervención en el curso de las enfermedades respiratorias conforman el principal conjunto de recomendaciones para los niños con síndrome de Down (American Academy, 2001). Pero no hay datos que apoyen que el uso prematuro de antibióticos en las infecciones respiratorias de los niños con síndrome de Down prevenga o reduzca la morbilidad respiratoria.

BIBLIOGRAFÍA

- American Academy of Pediatrics Committee on Genetics. Health supervision for children with Down syndrome. *Pediatrics* 2001;107:442-9.
- Bertrand P, Navarro H, Caussade S, Holmgren N, Sánchez I. Airway anomalies in children with Down syndrome: endoscopic findings. *Pediatr Pulmonol* 2003;36:137-41.
- Biko DM, Schwartz M, Anupindi SA, Altes TA. Subpleural lung cysts in Down syndrome: prevalence and association with coexisting diagnoses. *Pediatr Radiol* 2008;38:280-4.
- Bloemers BL, van Furth AM, Weijerman ME, Gemke RJ, Broers CJ, van den Ende K, et al. Down syndrome: a novel risk factor for respiratory syncytial virus bronchiolitis -a prospective birth-cohort study. *Pediatrics* 2007;120:1076-81.
- Bloemers BL, van Furth AM, Weijerman ME, Gemke RJ, Broers CJ, Kimpen JL, et al. High incidence of recurrent wheeze in children with Down syndrome with and without previous respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection. *Pediatr Infect Dis J* 2010 a;29:39-42.
- Bloemers BL, van Bleek GM, Kimpen JL, Bont L Distinct abnormalities in the innate immune system of children with Down syndrome. *J Pediatr* 2010 b;156:804-9. e1-809:e5. Epub 2010 Feb 20.
- Bloemers BLP, Broers CJ, Bont L, Weijerman ME, Gemke RJ, van Furth AM. Increased risk of respiratory tract infections in children with Down syndrome: the consequence of an altered immune system. *Microbes and Infection* 2010 c, en español: http://www.down21.org/web_n/index.php?option=com_content&view=article&id=2397:infecciones-respiratorias-en-el-sindrome-de-down-e-inmunidad&catid=81:problemas-de-salud&Itemid=2050.
- Bravo MN, Kaul A, Rutter MJ, Elluru RG. Down syndrome and complete tracheal rings. *J Pediatr* 2006;148:392-5.
- 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.
- 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.
- 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.
- Cooney TP, Thurlbeck WM. Pulmonary hypoplasia in Down's syndrome. *N Engl J Med* 1982;307:1170-3.
- Cooney TP, Wentworth PJ, Thurlbeck WM. Diminished radial count is found only postnatally in Down's syndrome. *Pediatr Pulmonol* 1988;5:204-9.
- Cua CL, Blankenship A, North AL, Hayes J, Nelin LD. Increased incidence of idiopathic persistent pulmonary hypertension in Down syndrome neonates. *Pediatr Cardiol* 2007;28:250-4.
- 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.
- de Jong AL, Sulek M, Nihill M, Duncan NO, Friedman EM. Tenuous airway in children with trisomy-21. *Laryngoscope* 1997;107:345-50.
- de Miguel-Diez J, Alvarez-Sala JL, Villa-Asensi JR. Magnetic resonance imaging of the upper airway in children with Down syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1187.
- Deutsch GH, Young LR, Deterding RR, Fan LL, Dell SD, Bean JA, et al. Diffuse lung disease in young children: application of a novel classification scheme. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:1120-8.
- Donnelly LF, Shott SR, LaRose CR, Chini BA, Amin RS. Causes of persistent obstructive sleep apnea despite previous tonsillectomy and adenoidectomy in children with Down syndrome as depicted on static and dynamic cine MRI. *Am J Roentgenol* 2004;183:175-81.
- Durmowicz AG. Pulmonary edema in 6 children with Down syndrome during travel to moderate altitudes. *Pediatrics* 2001;108:443-7.
- Elsayed SM, Elsayed GM. Phenotype of apoptotic lymphocytes in children with Down syndrome. *Immun Ageing* 2009;6:2.
- Fitzgerald DA, Paul A, Richmond C. Severity of obstructive apnoea in children with Down syndrome who snore. *Arch Dis Child* 2007;92:423-5.
- Forni GL, Rasore-Quartino A, Acutis MS, Strigini P. Incidence of bronchial asthma in Down syndrome. *J Pediatr* 1990;116:487-8.
- Frazier JB, Friedman B. Swallow function in children with Down syndrome: a retrospective study. *Dev Med Child Neurol* 1996;38:695-703.
- Galant S, Nussbaum E, Wittner R, DeWeck AL, Heiner DC. Increased IgD milk antibody responses in a patient with Down's syndrome, pulmonary hemosiderosis and cor pulmonale. *Ann Allergy* 1983;51:446-9.
- Glasson EJ, Sullivan SG, Hussain R, Petterson BA, Montgomery PD, Bittles AH. Comparative survival advantage of males with Down syndrome. *Am J Hum Biol* 2003;15:192-5.
- Goldacre MJ, Wotton CJ, Seagroatt Y, Yeates D. Cancers and immune related diseases associated with Down's syndrome: a record linkage study. *Arch Dis Child* 2004;89:1014-7.
- Goldstein NA, Armfield DR, Kingsley LA, Borland LM, Allen GC, Post JC. Postoperative complications after tonsillectomy and adenoidectomy in children with Down syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;124:171-6.
- Gonzalez OR, Gomez IG, Recalde AL, Landing BH. Postnatal development of the cystic lung lesion of Down syndrome: suggestion that the cause is reduced formation of peripheral air spaces. *Pediatr Pathol* 1991;11:623-33.
- Guazzorotti I, Trabattoni D, Castelletti E, Boldrighini B, Piacentini I, Duca P, et al. T lymphocyte maturation is impaired in healthy young individuals carrying trisomy 21 (Down syndrome). *Am J Intellect Dev Disabil* 2009;114:100-9.
- Guimaraes CV, Donnelly LF, Shott SR, Amin RS, Kalra M. Relative rather than absolute macroglossia in patients with Down syndrome: implications for treatment of obstructive sleep apnea. *Pediatr Radiol* 2008;38:1062-7.
- Hilton JM, Fitzgerald DA, Cooper DM. Respiratory morbidity of hospitalized children with Trisomy 21. *J Paediatr Child Health* 1999;35:383-6.
- Hultcrantz E, Svanholm H. Down syndrome and sleep apnea - a therapeutic challenge. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1991;21:263-8.
- Jacobs IN, Gray RF, Todd NW. Upper airway obstruction in children with Down syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1996;122:945-50.
- Joshi VV, Kasznica J, Ali Khan MA, Amato JJ, Levine OR. Cystic lung disease in Down's syndrome: a report of two cases. *Pediatr Pathol* 1986;5:79-86.
- Kanamori G, Witter M, Brown J, Williams-Smith L. Otolaryngologic manifestations of Down syndrome. *Otolaryngol Clin North Am* 2000;33:1285-92.
- Kawai T, Wada Y, Enmoto T, Nishiyama K, Kitauro K, Sato S, et al. Comparison of hemodynamic data before and after corrective surgery for Down's syndrome and ventricular septal defect. *Heart Vessels* 1995;10:154-7.
- Levine OR, Simpser M. Alveolar hypoventilation and cor pulmonale associated with chronic airway obstruction infants with Down syndrome. *Clin Pediatr (Phila)* 1982;21:25-9.
- Loh RK, Harth SC, Thong YH, Ferrante A. Immunoglobulin G subclass deficiency and predisposition to infection in Down's syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 1990;9:547-51.
- Loughlin GM, Wynne JW, Victorica BE. Sleep apnea as a possible cause of pulmonary hypertension in Down syndrome. *J Pediatr* 1981;98:435-7.
- Mahmoud SA, Lowery-Nordberg M, Chen H, Thurmon T, Ursin S, Bahna SL. Immune defects in subjects with dysmorphic disorders. *Allergy Asthma Proc* 2005;26:373-81.
- Malec E, Mroczek T, Pajak J, Januszewska K, Zdebska E. Results of surgical treatment of congenital heart defects in children with Down's syndrome. *Pediatr Cardiol* 1999;20:351-4.
- Marcus CL, Keens TG, Bautista DB, von Pechmann WS, Ward SL. Obstructive sleep apnea in children with Down syndrome. *Pediatrics* 1991;88:132-9.
- McLaughlin FJ, Strieder DJ, Harris GB, Yawter GP, Eraklis AJ. Tracheal bronchus: association with respiratory morbidity in childhood. *J Pediatr* 1985;106:751-5.
- Miller R, Gray SD, Cotton RT, Myer CM III, Nettekville J. Subglottic stenosis and Down syndrome. *Am J Otolaryngol* 1990;11:274-7.

- Nisihara RM, Utiyarna SR, Oliveira NP, Messias-Reason JJ. Mannan-binding lectin deficiency increases the risk of recurrent infections in children with Down's syndrome. *Hum Immunol* 2010;71:63-6.
- Rascón 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.
- Rutter MJ, Willging JP, Cotton RT. Nonoperative management of complete tracheal rings. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:450-2.
- Schieve LA, Boulet SI., Boyle C, Rasmussen SA, Schendel D. Health of children 3 to 17 years of age with Down syndrome in the 1997-2005 national health interview survey. *Pediatrics* 2009;123:e253-60.
- Selikowitz M. Health problems and health checks in school-aged children with Down syndrome. *J Paediatr Child Health* 1992;28:383-6.
- Shah PS, Hellmann J, Adatia I. Clinical characteristics and follow up of Down syndrome infants without congenital heart disease who presented with persistent pulmonary hypertension of newborn. *J Perinat Med* 2004;32:168-70.
- Shott SR, Amin R, Chini B, Heubi C, Hotze S, Akers R. Obstructive sleep apnea: should all children with Down syndrome be tested? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;132:432-6.
- Shott SR. Down syndrome: analysis of airway size and a guide for appropriate intubation. *Laryngoscope* 2000;110:585-92.
- Shott SR. Down syndrome: common otolaryngologic manifestations. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2006;142C:131-40.
- Suzuki K, Yamaki S, Mimori S, Murakami Y, Mori K, Takahashi Y, et al. Pulmonary vascular disease in Down's syndrome with complete atrioventricular septal defect. *Am J Cardiol* 2000;86:434-7.
- Townsend A, Mohon RT. Congenital tracheal stenosis in a patient with Down's syndrome. *Pediatr Pulmonol* 1997;23:460-3.
- Tyrrell VJ, Asher MI, Chan Y. Subpleural lung cysts in Down's syndrome. *Pediatr Pulmonol* 1999;28:145-8.
- 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.
- van Trotsenburg AS, Heymans HS, Tijssen JG, de Vijlder n, Vulsma T. Comorbidity, hospitalization, and medication use and their influence on mental and motor development of young infants with Down syndrome. *Pediatrics* 2006;118: 1633-9.
- Vázquez-Antona CA, Lomelí C, Buendía A, Vargas-Barrón J. Pulmonary hypertension in children with Down's syndrome and congenital heart disease. Is it really more severe? *Arch Cardiol Mex* 2006;76:16-27.
- Weber TR, Fiore A. An association of congenital mid-tracheal stenosis with Down syndrome. *Surgery* 2000;127:358-60.
- Wells TR, Landing BH, Shamszadeh M, Thompson JW, Bove KE, Caron KH. Association of Down syndrome and segmental tracheal stenosis with ring tracheal cartilages: a review of nine cases. *Pediatr Pathol* 1992;12:673-82.
- 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.
- Zizka Z, Calda P, Fait T, Haakova I., Kvasnicka J, Yiskova H. Prenatally diagnosable differences in the cellular immunity of fetuses with Down's and Edwards' syndrome. *Fetal Diagn Ther* 2006;21:510-4.

Nota: El artículo es traducción autorizada del publicado en *The Journal of Pediatrics*: 10.1016/j.jpeds. 2010.07.023