

Cardiopatías congénitas en el síndrome de Down en una población residente en la Ciudad de México

Nilda Espinola Zavaleta,^{*,**} María Elena Soto,^{*,**} Lidia del Carmen Gómez Puente,^{***}
Guadalupe Hernández Pacheco,^{**} Eulo Lupi Herrera^{*}

RESUMEN

Introducción: El síndrome de Down es una anomalía genética que tiene mayor morbilidad y mortalidad cuando se asocia a cardiopatías congénitas. El objetivo del estudio fue determinar la prevalencia de las cardiopatías congénitas en el síndrome de Down en la Ciudad de México, cuya altitud es de 2,240 metros sobre el nivel del mar. **Método:** Se evaluaron 127 pacientes con síndrome de Down residentes de la Ciudad de México mediante examen físico, electrocardiograma y ecocardiograma. **Resultados:** 40% de los pacientes presentaron cardiopatías congénitas. Los pacientes con cardiopatía congénita e hipertensión pulmonar fueron clasificados como: 1) Sin cortocircuito ($n = 18$) Con presión sistólica de arteria pulmonar de 37 ± 9 mmHg; 2) con cortocircuito ($n = 33$) con presión sistólica de arteria pulmonar de 57 ± 29 mmHg ($p \leq 0.001$). En aquellos sin cardiopatía congénita o con cardiopatía congénita sin cortocircuito ($n = 76$), la presión sistólica de arteria pulmonar fue de 37 ± 19 mmHg. **Conclusión:** El síndrome de Down tiene una alta prevalencia de cardiopatía congénita e hipertensión pulmonar. La ecocardiografía es una herramienta indispensable para la evaluación de los pacientes con síndrome de Down.

Palabras clave: Síndrome de Down, ecocardiograma, hipertensión pulmonar, cardiopatía congénita.

Nivel de evidencia: III.

Prevalence of congenital heart diseases associated with Down's syndrome in a population of Mexico City

ABSTRACT

Introduction: Down's syndrome is a genetic anomaly with increased morbidity and mortality when associated with a congenital heart disease. The aim of this study was to determine the prevalence of congenital heart disease in Down's syndrome in Mexico City (altitude: 2,240 meters). **Method:** One hundred twenty-seven patients with Down's syndrome living in Mexico City were evaluated by physical exam, electrocardiogram and echocardiogram. **Results:** Congenital heart disease was found in 40%. Patients with congenital heart disease and pulmonary hypertension were classified as having 1) No shunt ($n = 18$) with systolic pulmonary artery hypertension of 37 ± 9 mmHg; 2) With shunt ($n = 33$) with systolic pulmonary artery hypertension of 57 ± 29 mmHg ($p \leq 0.001$). In those without congenital heart disease or with congenital heart disease without shunt ($n = 76$), systolic pulmonary artery hypertension was 37 ± 19 mmHg. **Conclusion:** Down's syndrome has a high prevalence of congenital heart disease and pulmonary hypertension. Echocardiography is an indispensable tool for evaluation of Down's syndrome.

Key words: Down's syndrome, echocardiogram, pulmonary hypertension, congenital heart disease.

Level of evidence: III.

* Centro Médico ABC Institución de Asistencia Privada, División Cardiovascular, México, D.F., México, Cardiología y Ecocardiografía.

** Instituto Nacional de Cardiología «Ignacio Chávez», Ecocardiografía en Consulta Externa, Departamento de Inmunología, Departamento de Fisiología, México, D.F., México.

*** Fundación John Langdon Down, AC, Departamento de Pediatría, México, D.F., México.

Recibido para publicación: 02/07/2015. Aceptado: 18/08/2015.

Correspondencia: Nilda Espinola Zavaleta

Sur 136 Núm. 116, Col. Las Américas, 01120, Del. Álvaro Obregón, México, D.F.

Tel: 55732911, Fax: 55730994

E-mail: niesza2001@hotmail.com

Abreviaturas:

CIA = Comunicación interatrial.

CC = Cardiopatías congénitas.

FEVI = Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo.

HP = Hipertensión pulmonar.

PSAP = Presión sistólica de arteria pulmonar.

SD = Síndrome de Down.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Down (SD) fue descrito por primera vez en 1866 por John Langdon Down. Es la anomalía cromosómica más común¹ cuya incidencia en la bibliografía mundial varía de 1/600 a 800² y en México es de 1/420 a 480.³ En el SD la distribución de los cromosomas es defectuosa, de tal modo que todos los individuos con SD tienen tres copias del cromosoma 21. Se reconocen tres variantes citogenéticas de la trisomía 21: trisomía libre 47 (XX o XY) + 21, trisomía 21 traslocada 46 (XX o XY) t (14/21) y mosaicismo 47 (XX o XY) + 21/46 (XX o XY).³ El diagnóstico del SD se basa en el estudio del cariotipo, ya que los signos clínicos son variables en sus manifestaciones y no orientan hacia el tipo de alteración cromosómica.⁴

La prevalencia de las cardiopatías congénitas (CC) en el SD es de aproximadamente 43%.⁵ Las malformaciones cardíacas más comunes asociadas a SD incluyen el defecto de la tabicación atrioventricular, la persistencia del conducto arterioso y los defectos septales auricular y ventricular.⁶ Algunas de las CC tienen cortocircuitos intra y extracardíacos que pueden llevar a la hipertensión pulmonar (HP), debido a la sobrecarga de volumen pulmonar y a la remodelación estructural de la vasculatura pulmonar.^{1,7,8} El método no invasivo para el diagnóstico, seguimiento de las CC en SD y para determinar su repercusión hemodinámica en las cavidades cardíacas es, en la actualidad, la ecocardiografía en sus diferentes modalidades.

El objetivo de nuestro estudio fue determinar la prevalencia de las CC en pacientes con SD en la Ciudad de México mediante la evaluación clínica, la electrocardiográfica y la ecocardiográfica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Todos los padres y/o tutores de los pacientes con SD firmaron el consentimiento informado para poder incluir a los sujetos con esta discapacidad en este estudio.

Entre enero de 2010 y enero de 2013 se estudiaron 127 sujetos: 64 hombres (50.4%) y 63 mujeres (49.6%) que no tenían estudio ecocardiográfico previo. Todos contaban con estudio genético, habían nacido y eran residentes de la Ciudad de México (altitud = 2.240 metros sobre el nivel del mar). A todos se les realizó historia clínica completa, lo que incluyó examen físico completo, índice de masa corporal y antecedentes ginecoobstétricos de la madre.

Se realizó electrocardiograma de reposo de doce derivaciones y ecocardiograma transtorácico.

Ecocardiograma transtorácico

Un cardiólogo-ecocardiografista realizó el ecocardiograma transtorácico con el paciente en posición supina, sin sedación y/o administración de oxígeno suplementario y en presencia de un familiar o un miembro responsable. Se utilizó un equipo de ultrasonido Philips iE33 (Philips Medical Systems, Bothell, Washington-EUA) con un transductor S5-1, provisto de modo M, bidimensional y Doppler color, pulsado y continuo.

Se evaluó la presencia de cardiopatías congénitas mediante el análisis segmentario, determinando el situs, la concordancia atrio-ventricular y ventrículo-arterial, los defectos asociados (por ejemplo, comunicación interventricular, interauricular y persistencia del conducto arterioso) y las lesiones valvulares como estenosis y/o regurgitación. Se utilizaron los planos subcostal y apical de 4 cámaras y supraesternal con Doppler color y continuo.⁹ Se calculó el Qp/Qs utilizando la fórmula ya descrita por Kitabatake.¹⁰

La fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) se evaluó en el plano apical de 4 y 2 cámaras, utilizando el método de Simpson modificado y se consideró normal cuando ésta fue $\geq 50\%$. La función diastólica se evaluó con Doppler pulsado en el plano apical de 4 cámaras, colocando la muestra de volumen en las puntas de los velos mitrales. Se midieron las velocidades de las ondas E y A (rápido llenado mitral y contribución auricular, respectivamente) el tiempo de desaceleración de la onda E y tiempo de relajación isovolumétrica. El patrón normal incluye una relación E/A de 1,0 a 1,49, un tiempo de desaceleración de relajación isovolumétrica ≥ 220 ms. La disfunción diastólica tipo I se identificó cuando la relación E/A fue ≤ 0.99 , tipo II cuando la relación E/A se encontró dentro del intervalo de 1.0 a 1.49 y un tiempo de desaceleración < 160 ms y tipo III cuando la relación E/A fue de ≥ 1.5 .¹⁰ El diámetro diastólico del ventrículo derecho se midió en el plano apical de 4 cámaras, inmediatamente por arriba de la válvula tricúspide, el valor normal basal fue de ≤ 40 mm. La función sistólica del ventrículo derecho se evaluó mediante la excursión sistólica máxima del anillo tricuspídeo (TAPSE), medida en el modo M en la vista apical de 4 cámaras y el valor normal fue ≥ 16 mm y la velocidad máxima de la onda S con Doppler tisular a nivel de la porción basal de la pared libre del ventrículo derecho, cuyo valor normal es de ≥ 10 cm/seg. La presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) se determinó utilizando la velocidad pico de la regurgitación tricuspídea en el plano apical de 4 cámaras con Doppler continuo. Se calculó el gradiente transtricuspídeo mediante la ecuación de Bernoulli modificada y la presión auricular derecha de

acuerdo con el colapso de la vena cava inferior.^{11,12} En los enfermos con defecto septal interventricular o conducto arterioso persistente, la PSAP se estimó con la siguiente fórmula: presión arterial sistólica sistémica-gradiente transCIV o transPCA.¹³ La PSAP fue clasificada como a) leve: 30-49 mmHg; b) moderada: 50-69 mmHg y c) grave ≥ 70 mmHg. Esta clasificación de HP se basó en el consenso de expertos de la reunión de ACC/AHA 2009.^{14,15}

Análisis estadístico

Las variables numéricas con distribución gaussiana se evaluaron con medidas de tendencia central,

Cuadro I. Datos demográficos de la población estudiada (n = 127).

Total	
Edad de los enfermos (años \pm DE)	16.4 \pm 12
Edad de la madre al momento del parto (años \pm DE)	32.1 \pm 6.8
Número de embarazos (Mediana-intervalo)	2 (1-9)
Peso (kg)	44.4 \pm 20
Talla (m)	1.31 \pm 0.25
Superficie corporal (m ²)	23 \pm 7.14
Clase NYHA	
I	103 (81.1%)
II	22 (17.3%)
III	2 (1.6%)
Valoración ORL (95/127)	
Hipertrofia de las amígdalas	67 (70%)
Hipertrofia de las amígdalas y de cornetes nasales	15 (16%)
Vía aérea superior permeable	13 (14%)

DE = Desviación estándar, NYHA = New York Heart Association, ORL = Otorrinolaringológica, kg = Kilogramos, m = Metros, m² = Metros cuadrados.

considerando promedio y desviación estándar y las variables categóricas con porcentajes. El análisis bivariado se ajustó de acuerdo con la distribución y se empleó T de Student o U de Mann Whitney en las variables categóricas χ^2 con corrección de Yates o prueba exacta de Fisher. Se calculó la prevalencia de las cardiopatías congénitas.

RESULTADOS

La edad promedio de los pacientes y de las madres al momento del parto así como el número de embarazos se describen en el *cuadro I*. El SD fue resultado de trisomía 21 en 97% de los sujetos y de translocación en 3%. Cinco pacientes (4%) sufrieron desmayos, 3 (2.4%) dolor precordial y 2 (1.6%) palpitaciones ocasionales.

En 82%, el examen cardiovascular fue normal. En 18% se encontró acrocianosis y dedos hipocráticos. En los sujetos mayores de cinco años de edad, 86% (82/95) se presentó obstrucción de vías respiratorias superiores causada por hipertrofia de las amígdalas (70%, 67/95) y/o hipertrofia de las amígdalas y de los cornetes nasales (16%, 15/95).

El electrocardiograma fue normal en 46% (58/127). En la mayoría de los pacientes restantes se encontró bloqueo de rama derecha del haz de His y crecimiento de cavidades derechas.

Ecocardiografía

Los datos ecocardiográficos se muestran en el *cuadro II*. Cuando comparamos los parámetros ecocardiográficos entre pacientes con y sin CC, encontramos que en los valores de la raíz aórtica

Cuadro II. Comparación de los parámetros ecocardiográficos en pacientes con y sin cardiopatía congénita (n = 127).

Parámetros	Con cardiopatía congénita 51 (40%)	Sin cardiopatía congénita 76 (60%)	p
Raíz de aorta (mm)	34.4 \pm 16	26 \pm 7.7	0.01
Aurícula izquierda (mm)	24 \pm 8	23 \pm 5	ns
Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (%)	65 \pm 6	67 \pm 6	ns
Relación E/A	1.61 \pm 0.46	1.64 \pm 0.53	ns
DDVD basal (mm)	36.03 \pm 7	33.8 \pm 12	ns
TAPSE (mm)	19.4 \pm 4	20 \pm 4	ns
Velocidad onda S (cm/seg)	7.5 \pm 3.6	7.5 \pm 2.9	ns
PSAP (mmHg)	50.5 \pm 15	37.2 \pm 12	0.001
PMAP (mmHg)	34.4 \pm 16	26 \pm 6	0.001

DDVD = Diámetro diastólico de ventrículo derecho, TAPSE = Descenso del anillo tricúspideo en sístole, PSAP = Presión sistólica de arteria pulmonar, PMAP = Presión media de arteria pulmonar. Los valores se representan con X \pm DE.

hubo diferencia significativa entre estos grupos. 80% de los pacientes presentó HP, pero cuando comparamos diferenciados por presencia o no de CC, encontramos que en el grupo con CC la HP es significativamente mayor (50.5 ± 15 versus 37.2 ± 12 mmHg).

En el *cuadro III* se muestran las anomalías congénitas asociadas que se encontraron en 40% (51/127) de los pacientes (*Figuras 1 y 2*). Estas anomalías se clasificaron de acuerdo con la presencia o ausencia de cortocircuito. En el grupo con cortocircuito la CC más frecuente fue la persistencia del conducto arterioso (22%) y en el grupo sin cortocircuito la más fre-

cuenta fue la hendidura asilada de la valva anterior de la válvula mitral (16%).

DISCUSIÓN

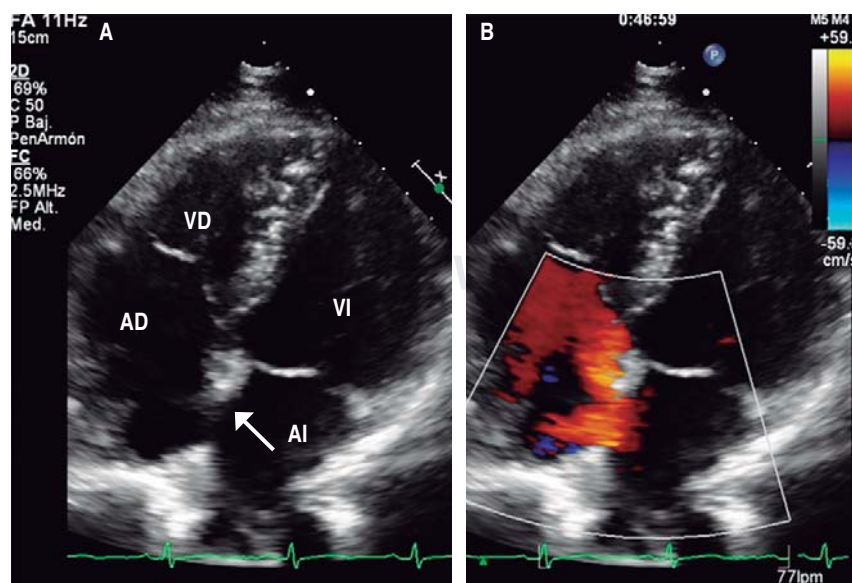
El SD es una condición genética que puede asociarse a varias comorbilidades, siendo la cardiopatía congénita la mayor causa de morbilidad en ellas. De 19 a 43% de ellos presenta alguna cardiopatía congénita.⁶ En nuestro estudio encontramos que 40% presentó CC asociada, lo cual es consistente con los valores reportados en la bibliografía médica.¹⁶

En contraste con otros informes de América Latina en los que el defecto congénito cardíaco con cortocircuito más comúnmente encontrado fue la comunicación interatrial (24%),⁴ en nuestro estudio la persistencia del conducto arterioso fue la cardiopatía congénita con cortocircuito con la prevalencia más alta (22%), debido probablemente a la altitud moderada de la Ciudad de México donde residen estos pacientes. La CIA ocupó el segundo lugar (18%), el defecto septal ventricular (14%) el tercero y el defecto del tabique auriculoventricular (12%) el cuarto lugar. Este último con una frecuencia muy baja respecto a Europa y países anglosajones en los que el defecto de la tabicación atrioventricular es la malformación congénita cardíaca más frecuente asociada a SD con una incidencia de 40 a 80%.⁶

Los pacientes con síndrome de Down tienen mayor riesgo que la población general de desarrollar HP.¹⁷ En nuestra serie, 80% presentó HP y ésta fue de mayor grado en los enfermos con cardiopatías

Cuadro III. Anomalías congénitas cardiovasculares asociadas (n = 51).

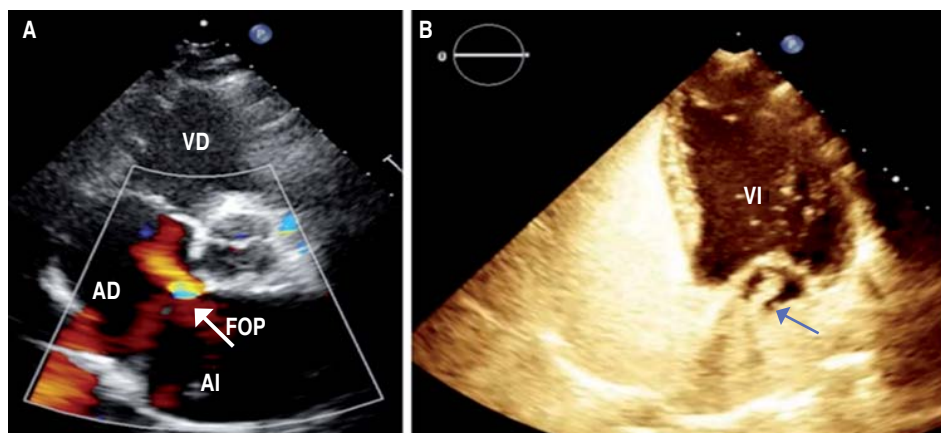
Tipo de cardiopatía	N	%
Con cortocircuito		
Persistencia de conducto arterioso:		
Aislado	2	4
Asociado	9	18
Comunicación interatrial tipo <i>ostium secundum</i> :		
Aislado	5	10
Asociado	4	8
Comunicación interventricular	7	14
Defecto de la tabicación atrioventricular tipo A de Rastelli	6	12
Sin cortocircuito		
Hendidura aislada de la valva anterior de la mitral	8	16
Prolapso de la valva anterior de la mitral	6	12
Aorta bivalva con ráfé	1	2
Foramen oval permeable	3	6



AI = Aurícula izquierda.
AD = Aurícula derecha.
VD = Ventriculo derecho.
VI = Ventriculo izquierdo.

Figura 1.

Ecocardiograma bidimensional (A) y con Doppler color (B) en plano apical de 4 cámaras, que muestra una comunicación interatrial tipo ostium secundum (flecha blanca).



AI = Aurícula izquierda.
AD = Aurícula derecha.
VD = Ventriculo derecho.
VI = Ventriculo izquierdo.
FOP = Foramen oval permeable.

Figura 2.

Imagen bidimensional y con Doppler color en el eje corto parasternal a nivel de grandes vasos que muestra el foramen oval permeable señalado con la flecha blanca, (A) y en el plano apical de 4 cámaras el paso de las burbujas de derecha a izquierda (flecha azul) en el estudio con contraste de solución salina agitada (B).

congénitas con cortocircuito, en comparación con los pacientes con SD sin cardiopatía congénita asociada y pacientes con CC pero sin cortocircuito.

En nuestro estudio la función sistólica de ambos ventrículos evaluados por la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) y el desplazamiento sistólico del anillo tricuspídeo fue normal en todos los pacientes con SD. Sin embargo, el hecho de que la velocidad de la onda S estaba disminuida, podría sugerir probablemente disfunción subclínica del ventrículo derecho.¹⁸ En relación con la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, la cual se encontró en 68% de nuestros pacientes, se requiere mayor investigación.

En 1958 se describieron los cambios patológicos de la vasculatura pulmonar en pacientes con HP asociada con cortocircuitos intra y extracardiacos.¹⁹ En la Ciudad de México, otros autores encontraron alteraciones histológicas de la capa media de las arterias pulmonares en pacientes con HP moderada y alteraciones histológicas tanto de la media como de la íntima en aquellos con HP severa.²⁰

Los signos clínicos y electrocardiográficos de HP fueron poco frecuentes, por lo que el ecocardiograma es un método no invasivo de elección en la detección de las cardiopatías congénitas en pacientes con SD.

CONCLUSIÓN

El síndrome de Down tiene una alta prevalencia de cardiopatías congénitas en comparación con la población general. En nuestro estudio encontramos que 40% de los pacientes presentó cardiopatía congénita asociada, siendo la persistencia del conducto arterioso la cardiopatía con cortocircuito más frecuente y la hendidura de la válvula mitral la cardiopatía sin cortocircuito más frecuente.

La ecocardiografía debe considerarse una herramienta no invasiva indispensable para la evaluación integral de los pacientes con SD.

BIBLIOGRAFÍA

- Martínez-Quintana E, Rodríguez-González F, Medina-Gil JM, Agredo-Muñoz J, Nieto-Lago V. Clinical outcome in Down syndrome patients with congenital heart disease. *Cir Cir*. 2010; 78 (3): 245-250.
- Baird PA, Sadovnick AD. Life tables for Down syndrome. *Hum Genet*. 1989; 82 (3): 291-292.
- Rodríguez-Hernández L, Reyes-Núñez J. Cardiopatías congénitas en el síndrome de Down. *Bol Hosp Infant Mex*. 1984; 41 (11): 622-625.
- De Rubens J, del Pozzo B, Pablos JL, Calderón C, Castrejon R. Heart malformations in children with Down syndrome. *Rev Esp Cardiol*. 2003; 56 (9): 894-899.
- Weijerman ME, van Furth AM, van der Mooren MD, van Weissenbruch MM, Rammeloo L, Broers CJ et al. Prevalence of congenital heart defects and persistent pulmonary hypertension of the neonate with Down syndrome. *Eur J Pediatr*. 2010; 169 (10): 1195-1199.
- Frid C, Drott P, Lundell B, Rasmussen F, Annerén G. Mortality in Down's syndrome in relation to congenital malformations. *J Intellect Disabil Res*. 1999; 43 (Pt 3): 234-241.
- D'Alto M, Mahadevan VS. Pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Eur Respir Rev*. 2012; 21 (126): 328-337.
- 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 (4): 434-437.
- Tynan MJ, Becker AE, Macartney FJ, Jimenez MQ, Shinebourne EA, Anderson RH. Nomenclature and classification of congenital heart disease. *Br Heart J*. 1979; 41: 544-553.
- Kitabatake A, Inoue M, Asao M, Ito H, Masuyama T, Tanouchi J et al. Noninvasive evaluation of the ratio of pulmonary to systemic flow in atrial septal defect by duplex Doppler echocardiography. *Circulation*. 1984; 69 (1): 73-79.
- Hatle L, Angelsen BA, Tromsdal A. Non-invasive estimation of pulmonary artery systolic pressure with Doppler ultrasound. *Br Heart J*. 1981; 45 (2): 157-165.
- Currie PJ, Seward JB, Chan KL, Fyfe DA, Hagler DJ, Mair DD et al. Continuous wave Doppler determination of right

- ventricular pressure: a simultaneous Doppler-catheterization study in 127 patients. *J Am Coll Cardiol.* 1985; 6 (4): 750-756.
13. Marx GR, Allen HD, Goldberg SJ. Doppler echocardiographic estimation of systolic pulmonary artery pressure in patients with aortic-pulmonary shunts. *J Am Coll Cardiol.* 1986; 7: 880-885.
 14. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54: S43-S54.
 15. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, Robyn J, Barst RJ, Farber HW et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension. A report of the American College of Cardiology Foundation task force. *Circulation.* 2009; 119: 2250-2294.
 16. Mikkelsen M, Poulsen H, Nielsen KG. Incidence, survival and mortality in Down syndrome in Denmark. *Am J Med Genet Suppl.* 1990; 7: 75-78.
 17. King P, Tulloh R. Management of pulmonary hypertension and Down syndrome. *Int J Clin Pract Suppl.* 2011; 65 (S174): 8-13.
 18. Lorch SM, Sharkey A. Myocardial velocity, strain, and strain rate abnormalities in healthy obese children. *J Cardiometab Syndr.* 2007; 2 (1): 30-34.
 19. Heath D, Edwards JE. The pathology of hypertensive pulmonary vascular disease: a description of six grades of structural changes in the pulmonary arteries with special reference to congenital cardiac septal defects. *Circulation.* 1958; 18: 533-547.
 20. De Michelli A, Piccolo E, Espino Vela J, Monroy G, Rubio Álvarez V. Observaciones sobre los mecanismos reguladores de las presiones pulmonares en las cardiopatías congénitas con cortocircuito arteriovenoso. *Arch Inst Cardiol Mex.* 1960; 30: 527-555.