

Original

Síndrome de Down: un enfoque de las patologías respiratorias asociadas

B. SAINZ DE LA PEÑA-HERNÁNDEZ¹, M.V. SOLÍS TRUJEQUE¹, I. DIDIER CRUZ-ANLEU²

¹Médico Residente de 3^{er} año de Pediatría; ²Neumólogo y Rehabilitador pulmonar pediatra, Servicio Clínico de Neumología Pediátrica. Centro Regional de Alta Especialidad Hospital de Especialidades Pediátricas, Tuxtla Gutiérrez, Chiapas, México.

RESUMEN

Introducción. El síndrome de Down es una alteración cromosómica en donde la mayoría de los casos son causados por la presencia de una copia extra del cromosoma 21. Los niños con este tipo de trastorno son afectados comúnmente por padecimientos respiratorios recurrentes, lo que se debe a las características fenotípicas e inmunológicas presentes.

Objetivo. Realizar la revisión y descripción de las manifestaciones respiratorias más comunes en el niño con SD en 67 pacientes evaluados y bajo seguimiento en el Hospital de Especialidades Pediátricas de Tuxtla Gutiérrez, Chiapas, México, así como de los factores anatómicos, inmunológicos y fisiológicos que las predisponen, por medio de la búsqueda de artículos publicados en PubMed, Google académico, Scielo y EBSCOHost.

Conclusiones. Los padecimientos respiratorios son de origen multifactorial. Estos se deben a la predisposición fenotípica de alteraciones craneofaciales, laríngeas, pulmonares y a alteraciones del estado inmunológico, por lo que la prevención es sumamente importante para evitarlos. Es de suma importancia el seguimiento multidisciplinario para realizar de forma intencionada un seguimiento integral que permita a estos niños gozar de una excelente calidad de vida.

Palabras clave: Síndrome de Down; Infección respiratoria recurrente; Neumonía por aspiración; Niños; Apnea de sueño.

ABSTRACT

Introduction. Down syndrome is a chromosomal alteration where most cases are caused by the presence of an extra copy of chromosome 21. Children with this type of disorder are commonly affected by recurrent respiratory conditions, which is due to the phenotypic and immunological characteristics present.

Objective. Performs the review and description of the most common respiratory manifestations in the child with SD in a cohort of 67 patients evaluated and monitored at the pediatric specialty hospital of Tuxtla Gutiérrez, Chiapas, Mexico. As well as the anatomical, immunological and physiological factors that predispose them, by searching for articles published in PubMed, Google academic, Scielo and EBSCOHost.

Conclusions. Respiratory conditions are of multifactorial origin. These are due to phenotypic predisposition of skull-facial, laryngeal, pulmonary alterations, and immune state disturbances. So prevention is extremely important to avoid them. Multidisciplinary follow-up is of paramount importance in order to intentionally carry out comprehensive monitoring that allows these children to enjoy an excellent quality of life.

Key words: Down syndrome; Recurrent respiratory infection; Aspiration pneumonitis; Children; Sleep apnea syndrome.

Correspondencia: Dr. Israel Didier Cruz Anleu. Hospital de Especialidades Pediátricas. Blvd. SS Juan Pablo II y Blvd. Antonio Pariente Algarín s/n. 29070 Chiapas, México
Correo electrónico: canleu2@yahoo.com.mx

© 2021 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León
Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Down (SD) es la alteración cromosómica más frecuente; la mayoría de los casos se deben a la presencia de una copia extra del cromosoma 21⁽¹⁾. La incidencia a nivel mundial es de 1/600-800 recién nacidos (RN) vivos, aunque puede variar dependiendo de cada país⁽²⁾. Estos niños están predispuestos a presentar múltiples problemas clínicos, como cardiopatías congénitas (del 40-60% de los RN con SD), gastrointestinales (10-12%), hematológicas (20-30%) destacando la leucemia megacarioblástica y oftalmológicas como cataratas congénitas o nistagmus (3%)⁽³⁾. También puede haber una asociación entre SD e infecciones respiratorias recurrentes (IRRs); padecimientos que en los padres provocan un estrés importante por su persistencia y/o recurrencia.

El objetivo de este manuscrito es revisar y describir las patologías respiratorias más comunes en 67 pacientes con SD, así como los factores anatómicos y fisiológicos que predisponen su aparición. Para ello se realizó una búsqueda de artículos en PubMed, Scielo, Latindex y Google académico.

EPIDEMIOLOGÍA

En México, la información sobre esta patología es escasa; los únicos datos disponibles son los referidos por Sierra Romero y cols., quienes describen que entre los años 2008 al 2011 el índice nacional de nacimientos con SD fue de 1/2.682 nacimientos y la prevalencia de 3,7/10.000 nacimientos, siendo el grupo más afectado el de madres mayores de 45 años (43,6/10.000 nacimientos). El total de recién nacidos (RN) diagnosticados con SD en 3 años fue de 3.076 niños, lo que significó el 4,9% del total de casos con malformaciones congénitas en México⁽⁴⁾. En 2018, la Dirección General de Información en Salud de México reportó el nacimiento 689 niños con SD (351 niñas y 338 niños). En el Hospital de Especialidades Pediátricas de Chiapas, en el año 2019 se realizó la vigilancia de 67 niños con SD y diversos padecimientos respiratorios, los cuales se mencionan en la Tabla I.

CARACTERÍSTICAS ANATÓMICAS E INMUNOLÓGICAS

Existen diversas alteraciones anatómicas de la vía respiratoria (VR) que caracterizan el niño con SD. Estas pre-

TABLA I. NÚMERO DE CASOS DE NIÑOS CON SÍNDROME DE DOWN Y SUS DIVERSAS PATOLOGÍAS RESPIRATORIAS QUE SE ENCUENTRAN BAJO SEGUIMIENTO EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES PEDIÁTRICAS DE CHIAPAS, MÉXICO.

Características respiratorias	Nº de casos = 67 (100%)
Neumonía recurrente	4 (5,97)
Sinusitis crónica	3 (4,47)
Rinitis crónica	2 (2,98)
Rinosinusitis crónica	3 (4,47)
Neumopatía aspirativa crónica	31 (46,2)
Hipertensión pulmonar	1 (1,49)
Alergia a la proteína de la leche de vaca	6 (8,95)
Laringomalacia	2 (2,98)
Estenosis subglótica	2 (2,98)
Síndrome de apneas-hipopneas del sueño	1 (1,49)
Hipoplasia pulmonar derecha	1 (1,49)
Quiste broncogénico	1 (1,49)
Neumonía adquirida en la comunidad	1 (1,49)

disponen a la presencia de padecimientos persistentes y/o recurrentes, como obstrucción e infecciones respiratorias. Entre estas encontramos a la hipoplasia del macizo medio de la cara, unas trompas de Eustaquio hipoplásicas y anormalmente insertadas, conductos auditivos y la nasofaringe sumamente estrechos. También presentan una hipoplasia nasal y de los senos frontales, maxilares y esfenoidales⁽⁵⁾. Asimismo, existe una discinesia de los cilios respiratorios, la cual puede causar enfermedades respiratorias crónicas a nivel pulmonar⁽⁶⁾. Por otro lado, la hipertrofia adenotonsilar, la macroglosia y la estenosis coanal también contribuyen al estrechamiento de la VR, dando como resultado nuevamente la presencia de síntomas crónicos. Todas estas características aumentarán el colapso y la obstrucción de la VR, manifestándose como ronquido nocturno, estridor o sibilancias por aspiración crónica⁽⁷⁻⁹⁾.

Es frecuente que los niños con SD presenten diferentes grados de alteración inmunitaria. Estos defectos inmunitarios ya han sido descritos por múltiples autores⁽⁷⁻¹⁰⁾, y se resumen en la Tabla II. El número de fagocitos polimorfonucleares en el SD se ha encontrado normal. Sin embargo, varias funciones de fagocitosis están deterioradas⁽⁷⁻¹⁰⁾. Se ha notificado un reconocimiento quimiotáctico deprimido, así como una capacidad de respuesta en niños con SD, tanto

TABLA II. RESUMEN DE LOS DIVERSOS FACTORES INMUNOLÓGICOS QUE PRODUCEN ALTERACIONES EN LA RESPUESTA INMUNE DE LOS NIÑOS CON SÍNDROME DE DOWN*.

Defectos inmunitarios en el síndrome de Down
Reducción leve a moderada de células T
Reducción leve a moderada de células B
Falta de la normal expansión linfocitaria en la infancia
El tamaño del timo es más pequeño que en niños sanos de la misma edad
La quimiotaxis de los neutrófilos está reducida
Respuesta subóptima de anticuerpos a las vacunas
IgA reducida en saliva
Deterioro de las funciones fagocíticas de polimorfonucleares
Incremento en la actividad de la superóxido dismutasa
Niveles de zinc y selenio bajos en comparación con niños sanos
Disminución de la respuesta proliferativa de interleucina 4
Células NK con reducción de la capacidad citotóxica
Alta apoptosis de eosinófilos
Niveles bajos de subclases de IgG

NK: natural killer; IgA: inmunoglobulina A; IgG: inmunoglobulina G.
*Tabla modificada de García M y cols. *Neumol Pediatr.* 2013; 8: 22-26⁽⁸⁾

en monocitos como neutrófilos, sobre todo en infecciones debidas a *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catharrhalis*, *Staphylococo aureus* y *Candida albicans*^(9,11).

Otro factor que determina la función reducida de los fagocitos en el SD son los bajos niveles séricos de zinc. Algunos autores concluyen que estos mecanismos tienen su origen en un gen localizado en el cromosoma 21 que codifica la superóxido dismutasa (SOD), una enzima clave en el metabolismo de radicales libres derivados de oxígeno que se convierten en peróxido de hidrógeno^(9,12,13). En teoría, hay dos mecanismos que explican el porqué del aumento en la actividad de la SOD y su resultado en la reducción de la actividad inmunitaria en el niño con SD (reducción en la concentración de radicales superóxidos y un incremento en el peróxido de hidrógeno)^(9,13). Lo más destacable de todas estas características es reconocer que es frecuente que estos presenten diferentes grados de alteración inmunitaria, defectos estructurales e hipotonía muscular, los cuales llevarán a la persistencia, recurrencia o gravedad de los padecimientos respiratorios.

PATOLOGÍAS DE LA VÍA AÉREA SUPERIOR

Entre los padecimientos más diagnosticados en niños con SD están la congestión nasal recurrente, la sinusitis y adenoamigdalitis crónicas, el síndrome de apnea obstructiva del sueño y las enfermedades originadas por el conducto auditivo y la membrana timpánica^(8,14). Del total de todos los pacientes con SD y patología respiratoria se observó que el 4,47% de estos presentó infecciones recurrentes de la vía aérea superior, las cuales fueron originadas por rinosinusitis y sinusitis crónicas y que el 2,98% fueron producto de rinitis crónicas. A diferencia de estudios como el realizado por Peraza N y cols., en nuestros pacientes no se observó la presencia de patología crónica del oído externo o hipoacusia conductiva. La complicación más común de esa cohorte fue la otitis media con derrame (21,6%) y la disfunción de la trompa de Eustaquio sin derrame (22,8%)⁽¹⁵⁾. A pesar de no encontrar este tipo de padecimientos en nuestros pacientes, es sumamente necesario el seguimiento médico estrecho por otorrinolaringología y audiología en los primeros años de vida, quienes realizarán valoraciones y evaluarán la necesidad del uso de auxiliares auditivos y de rehabilitación del lenguaje para favorecer un mejor desarrollo emocional. El tratamiento quirúrgico (miringotomía con o sin colocación de tubo de ventilación o adenoamigdalectomía por apnea del sueño grave) se realizará en los pacientes con mala respuesta al tratamiento médico-farmacológico⁽¹⁵⁾. Debido a la alta probabilidad de que se presente una hipertensión pulmonar postquirúrgica secundaria a la hipoxemia nocturna, es importante realizar una valoración anestésica, cardiológica y neumológica prequirúrgicas⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. El uso de CPAP no invasivo estará indicado solo cuando haya síntomas residuales postquirúrgicos⁽¹⁷⁾. El síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS) y la obstrucción de las vías respiratorias son extremadamente comunes; esto como consecuencia de la hipoplasia de la cara media, la macroglosia y la hipoplasia mandibular. De las valoraciones realizadas, únicamente un paciente (1,49%) fue diagnosticado con SAHOS y su tratamiento fue la adenoamigdalectomía.

Los niños con SD también presentan una alta incidencia de enfermedades laringológicas. Hamilton y cols. realizaron una revisión de 20 años en una muestra de 239 niños con SD, a los cuales se les realizaron estudios de laringoscopia-broncoscopia. Observaron que el síntoma más predominante fue el estridor (23%) y los episodios recurrentes de crup (17,7%), y que la traqueobroncomalacia y la estenosis congénita fueron las patologías más comunes⁽¹⁸⁾. En otra revisión de 5 años, Bertrand y cols. obtuvieron una muestra de 24 niños con estudio endoscópico de la vía aérea y SD, conclu-

yendo que la laringomalacia (50%) era la patología laríngea con mayor presencia en los niños con SD. La traqueomalacia (33%) y la broncomalacia, junto con el bronquio traqueal (21%), fueron las otras patologías comunes. En nuestros pacientes solo el 2,98% asoció laringomalacia y otro 2,98% estenosis subglótica⁽²⁾.

En cuanto al tratamiento, el 95% de los casos requieren una actitud expectante y el 5-25% podrán presentar una enfermedad grave que podría requerir realizar una supraglotoplastia^(2,19,20). La traqueostomía se reservará para casos extremadamente severos de obstrucción que no hayan mejorado con los tratamientos antes descritos^(19,20). El bronquio traqueal es una patología que puede estar presente en el niño con SD, por lo que el tratamiento será la lobectomía con resección del bronquio aberrante, siempre y cuando se presenten abscesos, neumonía o atelectasias recurrentes que determinen un riesgo para la vida o que afecten la calidad de vida del paciente. En nuestra muestra de pacientes no encontramos ninguno con este tipo de malformación⁽²¹⁾.

ANORMALIDADES PARENQUIMATOSAS, BRONQUIALES Y VASCULARES

Campos hace mención del mayor riesgo que presentan estos niños de sufrir infecciones respiratorias agudas (IRA). Este autor refiere que el 50% precisarán hospitalización por neumonía y que la mayoría presentarán un incremento en la gravedad y mortalidad del cuadro respiratorio inferior⁽²²⁻²⁴⁾. De los 67 pacientes estudiados, el 46,2% fueron diagnosticados con neumopatías aspirativas crónicas, el 5,97% con neumonías recurrentes y el 1,49% con neumonía adquirida en la comunidad (NAC) y displasia broncopulmonar (1,49%). No se presentó ninguna defunción y solo 2 precisaron hospitalización: un caso por neumonía lipoidea exógena y el otro por NAC (1,49%). Otros tipos de padecimientos fueron las IVAS en un solo caso y la tos crónica en el 4,47% (3) de los casos.

En el estudio de Alsubie y Rosen se refiere que los niños con SD presentan un riesgo mayor (2,8 veces) de presentar sibilancias recurrentes en comparación con los niños sanos y que el 3,1% sufrirán asma en algún momento de su vida^(24,25). En un estudio descriptivo realizado por Paul MA y cols. también se observó que el 34,6% de los niños con SD presentaban episodios de obstrucción bronquial recurrente y que el 17,2% eran asmáticos⁽²⁶⁾. En nuestra muestra de pacientes se realizó el diagnóstico de asma en 2 (2,98%) de los casos, aunque todos los pacientes con alergia a la proteína de la leche de vaca (APVL) manifestaron sibilancias como principal síntoma.

REFLUJO GASTROESOFÁGICO Y ASPIRACIÓN BRONCOPULMONAR

El reflujo gastroesofágico puede provocar la aspiración de contenido gástrico en las vías respiratorias, causando inflamación broncopulmonar. Se sabe que la aspiración recurrente es producto de un pobre tono muscular faríngeo y la hipotonía generalizada asociada al niño con SD. Nuestra cohorte de niños presentó un alto número de casos de patologías respiratorias asociadas a reflujo gastroesofágico (46,2% de las neumonías aspirativas crónicas) y a ALPV en un 8,95% de los niños con SD. Brumbaugh y Accurso sugieren que la disfagia y el reflujo gastroesofágico, como asociación o consecuencia, pueden ser un gran problema para estos niños y un importante motivo de la aparición de las IRRs^(27,28). Por ello, es necesario ayudarnos de estudios como la videofluoroscopia, gammagrafía en búsqueda de reflujo y broncoaspiración tardía, videoendoscopia digestiva y pH-metría^(29,30).

El tratamiento en los trastornos de la deglución será la rehabilitación de la deglución y fonoaudiológica; otra alternativa será la electroestimulación deglutoria⁽³¹⁻³³⁾.

ENFERMEDAD QUÍSTICA SUBPLEURAL

Está presente de los niños con SD en el 20 al 36% de los casos. En nuestra muestra se diagnosticó un solo caso de enfermedad quística subpleural, el cual fue detectado como hallazgo durante el cierre quirúrgico de un conducto arterioso; actualmente se encuentra asintomático. Otro paciente fue diagnosticado de un quiste broncogénico (1,49%) y su tratamiento fue la resección quirúrgica de la lesión.

Los quistes subpleurales generalmente no presentan un impacto clínico, son difíciles de detectar, pero se identifican fácilmente por medio de una tomografía computarizada del tórax y/o microscopía directa. Su tratamiento es conservador^(22,24,34).

HIPERTENSIÓN PULMONAR

La hipertensión pulmonar (HP) se definió como una presión arterial pulmonar media (mPAP) por encima de 25 mm Hg⁽³⁵⁾. Hay poca literatura sobre la prevalencia de la HP en niños con SD. Existen estudios de autopsia en niños con SD que fallecieron por afecciones cardíacas o pulmonares que sugieren una incidencia de hasta el 85%⁽³⁶⁾. Los principales factores que contribuyen al desarrollo de la hipertensión pulmonar en niños con SD son el aumento del estrés hemo-

dinámico que se experimenta a través de la derivación de izquierda a derecha en enfermedades cardíacas congénitas, la presencia de una hipoplasia pulmonar y la disfunción endotelial debida a mediadores vasoactivos desregulados y al estado pro-inflamatorio. El aumento de la resistencia vascular pulmonar puede ser producto de una vasoconstricción pulmonar hipóxica, la cual puede ser secundaria a la obstrucción severa de las vías respiratorias, a enfermedad parenquimatosa pulmonar y/o a una mayor incidencia de obstrucción post-capilar debida a la estenosis de la vena pulmonar o disfunción cardíaca izquierda^(37,38) (Fig. 1). Este hallazgo puede explicarse por 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⁽³⁸⁾. En nuestra muestra de pacientes, solo uno fue diagnosticado con HP (1,49%) y otro con hipoplasia pulmonar derecha (1,49%). Esto podría corroborar lo descrito por Jackson y cols, en donde se refiere que la HP podría ser un padecimiento subdiagnosticado en los niños con SD.

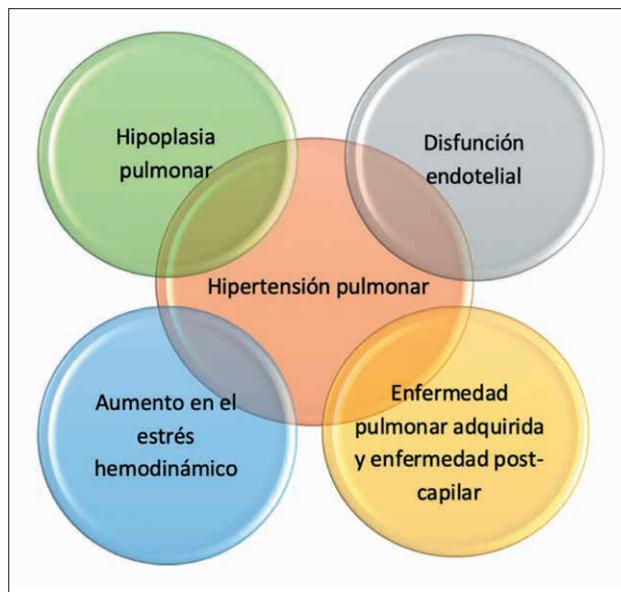


Figura 1. Resumen de los factores que pueden originar hipertensión pulmonar en el niño con síndrome de Down.

VACUNACIÓN EN EL NIÑO CON SD

Desde hace mucho tiempo se conoce que las vacunas antipertussis acelular, neumocócica 23-valente e influenza producen títulos de anticuerpos protectores específicos inferiores en los niños con SD, demostrándose que, a pesar de ello, sí existe una idónea memoria inmunológica⁽³⁹⁻⁴¹⁾. Es importante explicar a los padres que es necesario llevar un adecuado control en el calendario de vacunación de sus niños⁽⁴²⁾. El 100% de nuestros pacientes contaba con un control de vacunación adecuado y acorde a su edad.

CONCLUSIONES

Se concluye que, tal y como se muestra en la literatura, la enfermedad respiratoria inferior es un padecimiento muy común en el niño con SD, que puede ser debido a alteraciones en el estado inmunológico y/o de la anatomía del macizo facial. Es muy importante seguir protocolos de estudio, sobre todo en los pacientes que presenten síntomas respiratorios de patologías aspirativas crónicas, puesto que estas juegan un papel importante en la aparición de síntomas respiratorios crónicos en los niños con SD. Todo esto no demerita la aparición de otras patologías también comunes, como son las neumonías recurrentes, el asma y la tos crónica como causas de enfermedad broncopulmonar. También existen

otras enfermedades como la sinusitis, rinitis y rinosinusitis crónicas que provocarán infecciones respiratorias recurrentes en la VAS del niño con SD. Es importante la prevención por medio de la vacunación para evitar un incremento en la morbimortalidad. Finalmente, se debe destacar la importancia del seguimiento multidisciplinario durante las diversas etapas de la vida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Díaz Cuéllar S, Yokoyama-Rebollar E, Del Castillo- Ruiz V. Genómica del síndrome de Down. *Acta Pediatr Mex.* 2016; 37: 289-96.
2. Bertrand P, Navarro H, Caussade S, Homgren N, Sanchez I. Airway anomalies in children with Down Syndrome: Endoscopic findings. *Pediatr Pulmonol.* 2003; 36: 137-41.
3. Moreno-Vivot E. El recién nacido con síndrome de Down. *Rev Esp Pediatr.* 2012; 68: 404-8.
4. Sierra-Romero MC, Navarrete-Hernández E, Canún-Serrano S, Reyes-Pablo AE, Valdés-Hernández J. Prevalencia del síndrome de Down en México utilizando los certificados de nacimiento vivo y de muerte fetal durante el periodo 2008-2011. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2014; 71: 292-7.
5. Morales-Angulo C, Obeso Agüera S, González Aguado R. Manifestaciones otorrinolaringológicas del síndrome de Down. *Rev Esp Pediatr.* 2012; 68: 429-33.
6. Shott SR. Down syndrome: common otolaryngologic manifestations. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2006; 142: 131-40.

7. Patisroglu T, Cansever M, Bektas, Bektas F. Underlying factor of recurrent infections in patients with Down syndrome. *North Clin Istanbul*. 2018; 5: 163-8.
8. García M, Martínez J, Rodríguez C, Bonilla W. Infecciones respiratorias en niños con síndrome de Down. *Neumol Pediatr*. 2013; 8: 22-6.
9. Ram G, Chinen J. Infections and immunodeficiency in Down syndrome. *Clin Exp Immunol*. 2011; 164: 9-16.
10. Iglesias-Rojas MB, Moreno-Placencia LM, Del valle-Calzadilla D, Valdivia-Felipe D, Sainz-Padrón L. Inmunodeficiencias y síndrome de down. *Rev Ciencias Médicas de Pinar del Río*. 2016; 20: 389-398.
11. Ugazio AG, Maccario R, Natarangelo LD, Burgio GR. Immunology of Down Syndrome: A Review. *Am J Med Genetics Suppl*. 1990; 7: 204-12.
12. Tanabe T, Kawamura N, Morinobu T, et al. Antioxidant enzymes and vitamins in Down's syndrome. *Pathophysiology*. 1994; 1: 93-7.
13. Roizen NJ. Terapias complementarias y alternativas para el síndrome de Down. *Revista Síndrome de Down*. 2005; 22: 93-105. (Fecha de acceso: 01/04/2020) disponible en <http://downcantabria.com/revistapdf/86/93-105.pdf>.
14. Patisroglu T, Cansever M, Bektas F. Underlying Factor of recurrent infections in patients with down syndrome. *North Clin Istanbul*. 2018; 5: 163-168.
15. Peraza N, De la Torre C, Álvarez A, Villamor P. Características otorrinolaringológicas en niños con trisomía 21: un estudio de 171 pacientes en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2019; 76: 87-94.
16. Amézquita-Trujillo A, Federico-Garzón J. Consideraciones en el paciente pediátrico con síndrome de apnea/hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS): desde la fisiopatología al perioperatorio. *Rev Colomb Anestesiología*. 2017; 45: 174-81.
17. Zenteno D, Verbal D, Navarro X, Torres G, Rivas BC, Rodríguez Núñez I, et al. Poligrafía pediátrica: experiencia de 6 años. *Rev Chil Pediatr*. 2019; 90: 309-15.
18. Hamilton J, Yaneza MMC, Clement WA. The prevalence of airway problems in children with Down's syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2016; 81: 1-4.
19. Sedaghat S, Fredes F, Tapia M, Mendoza I, Alzérreca J, Santamaría A. Supraglotoplastia láser en laringomalacia severa. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello*. 2016; 76: 160-6.
20. Peñarocha-Terés J, Hernández-Gancedo C. Malformaciones congénitas de la vía aérea superior. *Pediatr Integral*. 2013; XVII: 351-9.
21. Pérez JL, Caussade S. Bronquio traqueal. *Neumol Pediatr*. 2012; 7: 58-60.
22. Campos C. Trastornos respiratorios en niños con síndrome de Down. *Neumol Pediatr*. 2015; 10: 101-5.
23. Watts R, Vyas H. An overview of respiratory problems in children with Down's syndrome. *Arch Dis Child*. 2013; 98: 812-7.
24. McDowell KM, Craven DI. Pulmonary complications of Down syndrome during childhood. *J Pediatr*. 2011; 158: 319-25.
25. Alsubie HS, Rosen D. The evaluation and management of respiratory disease in children with Down syndrome. *Pediatr Respir Rev*. 2018; 26: 49-54.
26. Paul MA, Bravo A, Beltrán C, Cerdá J, Angulo D, Lizama M. Perfil de morbilidad otorrinolaringológica en niños con síndrome de Down. *Rev Chil Pediatr*. 2015; 86: 318-24.
27. Brumbaugh DE, Accurso FJ. Persistent silent aspiration in a child with trisomy 21. *Curr Opin Pediatr*. 2002; 14: 231-3.
28. Jackson A, Maybee J, Moran MK, et al. Clinical characteristics of dysphagia in children with Down syndrome. *Dysphagia*. 2016; 31: 663-71.
29. García R, Beltrán C. Aporte del estudio endoscópico de la deglución en niños con limitaciones neurológicas. *Neumol Pediatr*. 2011; 6: 80-3.
30. Ponce M, Garrigues V, Ortiz V, Ponce J. Trastornos de la deglución: un reto para el gastroenterólogo. *Gastroenterol Hepatol*. 2007; 30: 487-97.
31. Velasco Vargas K, Maldonado Navas C, Medina T. Evaluación fonológica de la disfagia: encuentros y disonancias. *Rev Col Reh*. 2016; 15: 22-31.
32. Madrigal RL, Sánchez E, García L, Hernández L. Tratamiento en alteraciones de deglución con estímulo eléctrico comparado con terapia habitual en pacientes con daño neurológico moderado. *Rev Mex Med Fis Rehab*. 2010; 22: 118-22.
33. Nazar G, Ortega A, Fuentealba I. Evaluación y manejo integral de la disfagia orofaríngea. *Rev Med Clin Condes*. 2009; 20: 449-57.
34. Biko DM, Schwart M, Anupindi SA, Altes TA. Subpleural lung cysts in Down syndrome: prevalence and association with coexisting diagnosis. *Pediatr Radiol*. 2008; 38: 280-4.
35. Rosenzweig EB, Abman SH, Adatia I, et al. Paediatric pulmonary arterial hypertension: updates on definition, classification, diagnostics and management. *Eur Respir J*. 2018; 44: 717-29.
36. Bush D, Abman SH, Galambos C. Prominent intrapulmonary bronchopulmonary anastomoses and abnormal lung development in infants and children with down syndrome. *J Pediatr*. 2017; 180: 156-62.
37. Bush D, Galambos C, Dunbar Ivy D. Pulmonary hypertension in children with Down syndrome. *Pediatr Pulmonol*. 2021; 56: 621-9.
38. 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.
39. Li Volti S, Mattina T, Mauro L, et al. Safety and effectiveness of an acellular pertussis vaccine in subjects with Down's syndrome. *Childs Nerv Syst*. 1996; 12: 100-2.
40. Nurmi T, Leinonen M, Haiva VM, et al. Antibody response to pneumococcal vaccine in patients with trisomy-21 (Down's syndrome). *Clin Exp Immunol*. 1982; 48: 485-90.
41. Kuster MA, Bok V, Bolz WE, Huijskens EG, Peeters MF, Vries E. Influenza A/H1N1 vaccination response is inadequate in Down syndrome Children When the latest cut-off values are used. *Pediatr Infect Dis J*. 2012; 31: 1284-5.
42. Kaminker P, Armando R. Síndrome de Down. Primera parte: enfoque clínico-genético. *Arch Argent Pediatr*. 2018; 106: 249-59.