



The journal *Cardiovascular and Metabolic Science* and the material contained therein are under the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives (CC BY-NC-ND) license.



Palabras clave:

hipertensión arterial pulmonar, cardiopatías congénitas, síndrome de Down.

Keywords:

pulmonary arterial hypertension, congenital heart disease, Down syndrome.

* Hospital de Especialidades Pediátricas, Servicios de Salud IMSS Bienestar. Tuxtla Gutiérrez, Chiapas, México.

† Residente de tercer año de Especialidad en Pediatría del Programa Único de Especializaciones Médicas, Universidad Nacional Autónoma de México. ORCID: 0009-0002-8808-6728

‡ Cardióintensivista pediátra. Encargada de Jefatura de Áreas Críticas. ORCID: 0009-0002-6880-7153

§ Encargado de la Unidad Multidisciplinaria de Investigación Clínica. ORCID: 0000-0002-3358-1054

Factores asociados a hipertensión arterial pulmonar en niños con síndrome de Down y cardiopatía congénita: un estudio retrospectivo observacional

Factors associated with pulmonary arterial hypertension in children with Down syndrome and congenital heart disease: a retrospective observational study

Sepúlveda-Ramos Orlando Aldair,*† López-Zarco Maridelia,*‡ Flores-Pulido Andrey Arturo*§

RESUMEN

Introducción: la hipertensión arterial pulmonar (HAP) constituye una de las principales complicaciones en pacientes pediátricos con síndrome de Down (SD) y cardiopatía congénita (CC). Sin embargo, existe evidencia limitada sobre factores asociados con su desarrollo, particularmente en población latinoamericana. **Objetivo:** identificar los factores clínicos, perinatales y ecocardiográficos asociados con HAP en pacientes pediátricos con SD y CC. **Material y métodos:** se realizó un estudio observacional, analítico, retrospectivo y transversal comparativo en pacientes ≤ 2 años, comparando variables de interés mediante análisis bivariado y regresión logística multivariada. **Resultados:** se analizaron 112 pacientes, de los cuales 66 (58.9%) presentaron HAP. Estos pacientes fueron sometidos al procedimiento correctivo a una edad más avanzada ($p = 0.001$); también mostraron menor saturación periférica de oxígeno ($p = 0.001$), mayor retraso del crecimiento ($p = 0.012$), menor edad gestacional ($p = 0.002$), mayor frecuencia de hospitalización neonatal prolongada ($p = 0.041$) y de ventilación mecánica invasiva ≥ 7 días ($p = 0.006$). También presentaron mayor presión sistólica de la arteria pulmonar ($p = 0.001$), hipertrofia ventricular derecha ($p = 0.033$), aplanamiento del tabique interventricular ($p = 0.002$) y menor desplazamiento del anillo tricuspídeo ($p = 0.04$). En el análisis multivariable, únicamente la saturación de oxígeno $\leq 93\%$ (OR 46.58; IC95% 13.10-165.69) y la ventilación mecánica invasiva ≥ 7 días (OR 8.40; IC95% 1.32-53.46) permanecieron asociadas con HAP, mientras que el retraso en el crecimiento se mantuvo limitrofe (OR 3.29; IC95% 1.00-10.87) y la edad gestacional ≤ 35 semanas perdió significancia (OR 1.41; IC95% 0.39-5.05). **Conclusiones:** nuestros resultados sugieren que integrar antecedentes neonatales con la evaluación clínica, nutricional y ecocardiográfica durante el seguimiento podría favorecer el desarrollo de estrategias de detección temprana y medicina personalizada en esta población pediátrica de alto riesgo.

ABSTRACT

Introduction: pulmonary arterial hypertension (PAH) is a major complication in pediatric patients with Down syndrome (DS) and congenital heart disease (CHD). However, evidence regarding factors associated with its development is limited, particularly in the Latin American population. **Objective:** to identify clinical, perinatal, and echocardiographic factors associated with PAH in pediatric patients with DS and CHD. **Material and methods:** a retrospective, analytical, cross-sectional study was conducted on patients aged ≤ 2 years, comparing variables of interest using bivariate analysis and multivariate logistic regression. **Results:** a total of 112 patients were analyzed, 66 (58.9%) of whom presented with PAH. These patients underwent the corrective procedure at an older age ($p = 0.001$) and also exhibited lower peripheral oxygen saturation ($p = 0.001$), greater growth retardation ($p = 0.012$), lower gestational age ($p = 0.002$), and a higher frequency of prolonged neonatal hospitalization ($p = 0.041$) and invasive mechanical ventilation for ≥ 7 days ($p = 0.006$). They also presented with higher systolic pulmonary artery pressure ($p = 0.001$), right ventricular hypertrophy ($p = 0.033$), interventricular septal flattening ($p = 0.002$), and reduced tricuspid annulus displacement ($p = 0.04$). In the multivariable analysis, only oxygen saturation $\leq 93\%$ (OR 46.58; 95%CI 13.10-165.69) and invasive mechanical ventilation for ≥ 7 days (OR 8.40; 95%CI 1.32-53.46) remained associated with PAH, while growth retardation remained borderline (OR 3.29; 95% CI 1.00-10.87) and gestational age ≤ 35 weeks lost significance (OR 1.41; 95%CI 0.39-5.05). **Conclusions:** our results suggest that integrating neonatal history with clinical, nutritional, and echocardiographic assessments during follow-up could facilitate the development of early detection strategies and personalized medicine for this high-risk pediatric population.

Citar como: Sepúlveda-Ramos OA, López-Zarco M, Flores-Pulido AA. Factores asociados a hipertensión arterial pulmonar en niños con síndrome de Down y cardiopatía congénita: un estudio retrospectivo observacional. *Cardiovasc Metab Sci*. 2026; 37 (s2): s56-s65. <https://dx.doi.org/10.35366/124508>

Recibido:

23/07/2026

Aceptado:

21/08/2026

Abreviaturas:

CC = cardiopatía congénita

HAP = hipertensión arterial pulmonar

SD = síndrome de Down

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) constituye una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en la población pediátrica, especialmente en niños con cardiopatía congénita (CC) y síndrome de Down (SD), debido a su asociación con remodelado vascular pulmonar progresivo, insuficiencia ventricular derecha y muerte prematura. Aunque su etiología es heterogénea, las cardiopatías congénitas, las alteraciones del desarrollo pulmonar y diversas enfermedades genéticas son la principal causa de HAP en la infancia. En este contexto, el SD ocupa un lugar particularmente relevante, ya que estos pacientes presentan un riesgo significativamente mayor de desarrollar HAP desde etapas tempranas de la vida como consecuencia de la interacción entre anomalías cardiovasculares, alteraciones estructurales del pulmón y una susceptibilidad biológica intrínseca al remodelado vascular pulmonar.¹⁻⁶

Aproximadamente entre 40-60% de los niños con SD presenta alguna cardiopatía congénita, siendo el canal auriculoventricular completo, la comunicación interventricular y la comunicación interauricular las anomalías más frecuentes.⁴⁻⁶ La coexistencia de estas alteraciones incrementa considerablemente el riesgo de desarrollar enfermedad vascular pulmonar irreversible a edades más tempranas que en la población pediátrica previamente sana. Este fenómeno se explica no sólo por el hiperflujo pulmonar secundario a los cortocircuitos de izquierda a derecha, sino también por alteraciones propias del desarrollo pulmonar, entre las que destacan la disminución de la alveolarización, la hipoplasia vascular, la persistencia de una doble red capilar fetal y la sobreexpresión de genes antiangiogénicos localizados en el cromosoma 21, que condicionan una menor reserva vascular pulmonar y favorecen una respuesta exagerada al incremento de la presión y del flujo sanguíneo pulmonar.^{4,7-13}

Estudios provenientes del registro TOPP, *Pediatric Pulmonary Hypertension Network* y

diversos metaanálisis han descrito una elevada prevalencia de HAP en pacientes con SD, enfocándose principalmente en estimar su frecuencia o en describir las características clínicas de la enfermedad. En contraste, existe información limitada acerca de los factores que podrían identificar tempranamente a los pacientes con mayor riesgo de desarrollar HAP. Particularmente, variables relacionadas con la evolución neonatal, el estado nutricional y la oxigenación han sido poco estudiadas de manera conjunta en modelos multivariantes, especialmente en población latinoamericana. Esta falta de evidencia dificulta la identificación oportuna de pacientes con mayor riesgo y limita el desarrollo de estrategias de vigilancia clínica dirigidas.^{6,11,14-18}

En este contexto, el presente estudio tuvo como objetivo identificar los factores clínicos, perinatales y ecocardiográficos asociados con el desarrollo de hipertensión arterial pulmonar en pacientes pediátricos con SD y cardiopatía congénita atendidos en un hospital pediátrico de tercer nivel, determinando cuáles de estos factores se asociaban de manera independiente con la presencia de HAP.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, analítico, retrospectivo y transversal en pacientes pediátricos con SD y CC atendidos en un hospital de tercer nivel. Siguiendo las recomendaciones de la guía *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE), se incluyeron pacientes menores de dos años con diagnóstico confirmado de SD y CC con cortocircuito de izquierda a derecha documentada por ecocardiografía. Fueron elegibles aquellos pacientes que contaban con al menos un estudio ecocardiográfico completo realizado por un cardiólogo pediatra, así como con la información clínica necesaria para la evaluación de las variables de estudio. Se excluyeron pacientes con antecedente de corrección quirúrgica de la cardiopatía previo al ecocardiograma índice, expedientes clínicos incompletos o estudios ecocardiográficos con información insuficiente para establecer la presencia o ausencia de hipertensión arterial pulmonar. Del total de pacientes identificados, 112 cumplieron los criterios de elegibilidad y fueron incluidos en el análisis final.

El desenlace del estudio fue la presencia de HAP. El diagnóstico ecocardiográfico se estableció cuando se documentó una presión media de la arteria pulmonar > 20 mmHg con al menos uno de los siguientes criterios: velocidad de regurgitación tricuspídea > 2.8 m/s, presión sistólica de la arteria pulmonar superior a un tercio de la presión arterial sistémica, aplanamiento del tabique interventricular, dilatación del ventrículo derecho o hipertrofia del ventrículo derecho. Todos los estudios ecocardiográficos fueron realizados e interpretados por cardiólogos pediatras adscritos al servicio de cardiología del hospital.

Se recolectaron variables clínicas, perinatales y ecocardiográficas potencialmente asociadas con el desarrollo de HAP. Las variables clínicas incluyeron edad al diagnóstico de la cardiopatía congénita, edad al diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar o al último ecocardiograma disponible en los pacientes sin HAP, edad al procedimiento correctivo, sexo, peso para la talla, talla para la edad de acuerdo con los estándares de crecimiento de la Organización Mundial de la Salud, clasificación funcional de la *New York Heart Association* (NYHA) modificada por Ross y la saturación periférica de oxígeno al momento del ecocardiograma índice. Las variables perinatales comprendieron edad gestacional, peso al nacimiento, puntaje de Silverman-Anderson, necesidad de reanimación neonatal, hospitalización neonatal mayor de siete días, requerimiento prolongado de oxígeno suplementario no invasivo, necesidad de ventilación mecánica invasiva y su duración por más de siete días. Finalmente, las variables ecocardiográficas comprendieron el tipo de cardiopatía congénita, fracción de eyección del ventrículo izquierdo, relación Qp/Qs, excursión sistólica del plano del anillo tricuspídeo (TAPSE), velocidad sistólica máxima del anillo tricuspídeo mediante Doppler tisular (onda S), presión sistólica de la arteria pulmonar, hipertrofia del ventrículo derecho, dilatación del ventrículo derecho y aplanamiento del tabique interventricular.

La información fue obtenida mediante revisión de expedientes clínicos físicos y electrónicos. Los datos fueron capturados, anonimizados y disociados en una base de datos diseñada para el estudio y posteriormente sometidos

a procesos de depuración y verificación para garantizar la consistencia de la información.

El software estadístico de licencia libre para la descripción y análisis utilizado fue el programa Jamovi® v2.7.30. Las variables cuantitativas se evaluaron mediante la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk. Aquellas con distribución normal se expresaron como media $\pm$ desviación estándar y se compararon mediante la prueba t de Student para muestras independientes, mientras que las variables con distribución no normal se describieron como mediana y rango intercuartílico y se compararon mediante la prueba U de Mann-Whitney. Las variables categóricas se expresaron como frecuencias absolutas y porcentajes, y se compararon mediante la prueba χ^2 de Pearson o la prueba exacta de Fisher, según correspondiera.

Posteriormente, se realizó un análisis de regresión logística binomial multivariable para identificar los factores independientemente asociados con HAP. Se incluyeron en el modelo las variables con relevancia clínica y aquellas que mostraron asociación en el análisis bivariado. Los resultados se expresaron como razones de momios (*Odds Ratio [OR]*) con sus respectivos intervalos de confianza del 95%. El desempeño del modelo se evaluó mediante el coeficiente de determinación de Nagelkerke, el área bajo la curva ROC, la sensibilidad, la especificidad y la exactitud global. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$.

El protocolo fue aprobado por el Comité de Investigación y Ética en Investigación (UMIC-HEP-13/04/26-C-002). Debido a la naturaleza retrospectiva del estudio y al empleo de información previamente registrada en expedientes clínicos, se otorgó dispensa de consentimiento informado. La investigación se desarrolló de conformidad con los principios de la Declaración de Helsinki, la normatividad mexicana vigente en materia de investigación en seres humanos (considerado como grado I o sin riesgo) y de acuerdo con el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

RESULTADOS

De los 144 pacientes inicialmente identificados, 32 fueron excluidos por no cumplir los criterios de elegibilidad: siete por diagnóstico de SD

distinto a trisomía 21, 12 por antecedente de corrección quirúrgica de la cardiopatía previo al ecocardiograma índice, cuatro por expediente clínico incompleto y nueve por información ecocardiográfica insuficiente. Finalmente, se incluyeron 112 pacientes en el análisis, de los cuales 66 (58.9%) presentaron HAP (Figura 1).

Si bien no hubo diferencia al momento del diagnóstico de la cardiopatía congénita ($p = 0.607$), los pacientes con HAP fueron evaluados a una edad significativamente mayor al momento del diagnóstico de la enfermedad o del último ecocardiograma disponible (ocho meses [RIC 7-10] vs siete meses [RIC 7-8.75]; $p = 0.019$) y fueron sometidos al procedimiento correctivo a una edad más avanzada (10 meses [RIC 9-11] vs ocho meses [RIC 7-9]; $p = 0.001$).

En cuanto al estado nutricional, la talla para la edad mostró una mayor frecuencia de retraso del crecimiento en los pacientes con HAP (OR 0.35; IC95% 0.16-0.78; $p = 0.012$). Asimismo, los pacientes con HAP presentaron una menor saturación periférica de oxígeno al momento del ecocardiograma índice ($90.6 \pm 2.2\%$ vs $95.4 \pm 2.5\%$; $p = 0.001$), constituyendo una de las variables clínicas con mayor diferencia entre los grupos.

La distribución por sexo fue similar entre ambos grupos; predominó el sexo masculino sin diferencias estadísticamente significativas

($p = 0.247$). De manera similar, el peso para la talla y la clasificación funcional NYHA modificada por Ross no difirieron significativamente ($p = 0.106$ y $p = 0.483$, respectivamente).

Los pacientes que desarrollaron HAP presentaron una menor edad gestacional (34.5 ± 1.3 vs 36.5 ± 1.8 semanas de gestación; $p = 0.002$) y una mayor frecuencia de hospitalización neonatal superior a siete días (OR 2.9; IC95% 1.06-7.93; $p = 0.041$). Asimismo, la ventilación mecánica invasiva durante más de siete días fue significativamente más frecuente en este grupo (OR 5.37; IC95% 1.48-19.5; $p = 0.006$). En contraste, el peso al nacimiento ($p = 0.449$), el puntaje de Silverman-Anderson ($p = 0.135$), la necesidad de reanimación neonatal ($p = 0.521$) y el requerimiento de oxígeno suplementario no invasivo por más de siete días ($p = 0.059$) no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

Dentro de los defectos cardíacos congénitos, el más frecuente fue el canal auriculoventricular completo (41.2%), seguido de la comunicación interventricular (29.4%), la comunicación interauricular (15.2%) y la persistencia del conducto arterioso (14.3%), sin observarse diferencias significativas en la distribución entre ambos grupos ($p = 0.263$).

En comparación con los pacientes sin HAP, aquellos con hipertensión pulmonar presenta-

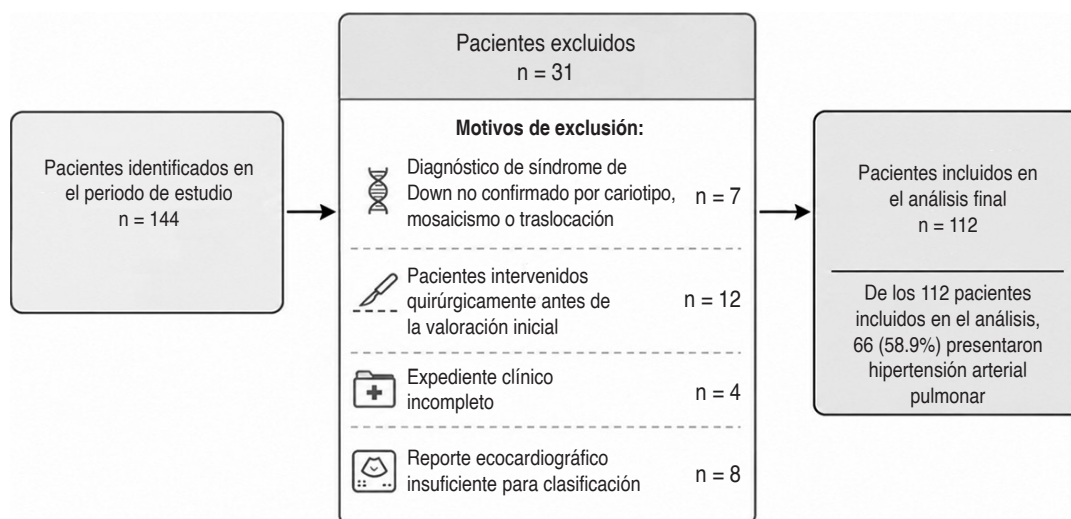


Figura 1: Algoritmo *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*. Elaboración propia.

Tabla 1: Resultados de los cruces bivariados.

	Con HAP 66 (58.9) n (%)	Sin HAP 46 (41.1) n (%)	OR [IC95%]	p
Variables clínicas				
Edad (diagnóstico de cardiopatía)*	2 [1-4]	2 [1-3]		0.607 [‡]
Edad (último reporte ecocardiográfico)*	8 [7-10]	7 [7-8.7]		0.019 [‡]
Edad (procedimiento quirúrgico)*	10 [9-11]	8 [7-9]		0.001 [‡]
Sexo masculino	41 (63.6)	24 (36.4)	0.62 [0.29-1.34]	0.247 [§]
Peso adecuado (P/T)	21 (44.7)	26 (55.3)	0.13 [0.01-0.56]	0.106 [§]
Retraso en el crecimiento (T/E)	45 (69.2)	20 (30.8)	0.35 [0.16-0.78]	0.012 [§]
Clase funcional NYHA II (Ross)	29 (58.0)	21 (42.0)	0.14 [-0.53-0.04]	0.483 [§]
Saturación periférica de oxígeno [¶]	90.6 ± 2.2	95.4 ± 2.5		0.001
SatO ₂ menor al 93%	58 (87.9)	8 (12.1)	34.4 [11.9-99.6]	0.001 [§]
Variables perinatales				
Edad gestacional [¶]	34.5 ± 1.3	36.5 ± 1.8		0.002
Menor de 35 SDG	52 (66.7)	26 (33.3)	2.86 [1.25-6.55]	0.001 [§]
Peso al nacimiento [¶]	3 [2.8-3.4]	3.1 [3-3.5]		0.449 [‡]
Silverman-Anderson al nacimiento [¶]	2 [0-3]	1 [0-2]		0.135 [‡]
Requerimiento de reanimación neonatal avanzada	8 (72.7)	3 (27.3)	1.98 [0.5-7.89]	0.521 [§]
Requerimiento de hospitalización por más de 7 días	20 (76.9)	6 (23.1)	2.9 [1.06-7.93]	0.041 [§]
Requerimiento de oxígeno suplementario por métodos no invasivos por más de 7 días	25 (73.5)	9 (26.5)	2.51 [1.04-6.06]	0.059 [§]
Necesidad de ventilación mecánica invasiva	18 (78.3)	5 (21.7)	3.08 [1.01-9.01]	0.056 [§]
Necesidad de ventilación mecánica invasiva por más de 7 días	18 (85.7)	3 (14.3)	5.37 [1.48-19.5]	0.006 [§]
Variables ecocardiográficas				
Canal auriculoventricular completo	29 (64.4)	16 (35.5)	0.44 [-0.19-0.37]	0.263 [§]
Fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)	41 (61.1)	25 (38.9)	2.18 [1.01-4.72]	0.053 [§]
Relación Qs/Qp*	1.4 [1.4-1.5]	1.5 [1.5-1.6]		0.724 [‡]
Desplazamiento del anillo tricuspídeo (TAPSE)	29 (72.5)	11 (27.5)	2.49 [1-5.75]	0.044 [§]
Velocidad de la onda S tricuspídea	24 (70.6)	10 (29.4)	0.48 [0.25-1.15]	0.143 [§]
Presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP) [¶]	44.8 ± 8.6	36.5 ± 4.9		0.001
Aplanamiento del tabique interventricular	43 (72.9)	16 (27.1)	3.5 [1.59-7.73]	0.002 [§]
Dilatación del ventrículo derecho	16 (76.2)	5 (23.8)	2.62 [0.88-7.77]	0.089 [§]
Presencia de hipertrofia del ventrículo derecho	34 (69.8)	14 (30.2)	2.43 [1.1-5.36]	0.027 [§]
HAP = hipertensión arterial pulmonar. IC95% = intervalo de confianza de 95%. OR = odds ratio (razón de momios). * Mediana [rango intercuartílico]. [‡] U de Mann-Whitney. [§] χ^2 . [¶] Media aritmética ± desviación estándar. t-Student. Elaboración propia.				

ron una mayor presión sistólica de la arteria pulmonar (44.8 ± 8.6 vs 36.5 ± 4.9 mmHg; p = 0.001), así como una mayor frecuencia de hipertrofia del ventrículo derecho (OR 2.43; IC95% 1.1-5.36; p = 0.033) y aplanamiento del tabique interventricular (OR 3.5; IC95% 1.59-7.73; p = 0.002). Además, la excursión

sistólica del plano del anillo tricuspídeo (TAPSE) fue significativamente menor en los pacientes con HAP (OR 2.49; IC95% 1-5.75; p = 0.044).

Por el contrario, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (p = 0.053), la relación Qp/Qs (p = 0.724), la velocidad sistólica máxima del anillo tricuspídeo mediante

Doppler tisular ($p = 0.143$) y la dilatación del ventrículo derecho ($p = 0.089$) no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (Tabla 1).

Se realizó un modelo multivariado que incluyó cuatro variables, las primeras tres (talla para la edad, saturación de oxígeno y edad gestacional al nacimiento), inicialmente cuantitativas o cualitativas politómicas, se convirtieron en cualitativas dicotómicas (con base en el análisis de los valores en la curva ROC para encontrar puntos de cohorte donde hubiera la mayor probabilidad de presentar hipertensión arterial pulmonar con base en un índice de Youden arriba de 0.9), junto con la ventilación mecánica invasiva mayor a siete días. La

saturación periférica de oxígeno $\leq 93\%$ y la ventilación mecánica invasiva durante más de siete días permanecieron independientemente asociadas con la presencia de HAP después del ajuste por las demás variables incluidas en el modelo. El retraso del crecimiento mostró una asociación limítrofe, mientras que la edad gestacional perdió significancia estadística tras el ajuste. El modelo global mostró un adecuado ajuste ($\chi^2 = 72.8$; $p = 0.001$), con un R^2 de Nagelkerke de 0.645 y un área bajo la curva ROC de 0.912, alcanzando sensibilidad de 80.4%, especificidad de 90.9% y una exactitud global de 86.6% (Tabla 2 y Figura 2).

DISCUSIÓN

En el presente estudio se identificó una elevada frecuencia de HAP (58.9%), la cual fue superior a la prevalencia global de 25.5% descrita en el metaanálisis de Taksande y colaboradores;¹⁹ sin embargo, dicho metaanálisis incluyó poblaciones heterogéneas de niños con SD, tanto con CC como sin ella. Cuando se analizó específicamente a pacientes con SD y CC, la literatura reportó prevalencias de entre 38-80%, por lo que nuestros resultados se encuentran dentro del rango esperado para la población estudiada.^{11,13,19,20-24} Esta elevada frecuencia es fisiopatológicamente consistente con la coexistencia del hiperflujo pulmonar secundario a la cardiopatía y las alteraciones intrínsecas del desarrollo pulmonar propias del SD, cambios que condicionan una menor reserva vascular pulmonar y aceleran el remodelado de la circulación pulmonar.^{4,5,20,25-27}

Desde el punto de vista clínico, los pacientes con HAP fueron evaluados a una edad ligeramente mayor en el ecocardiograma índice y fueron sometidos al procedimiento correctivo a una edad más avanzada, lo que probablemente refleja una exposición más prolongada al hiperflujo pulmonar antes de la corrección anatómica. Aunque el diseño retrospectivo impide establecer una relación causal, este hallazgo coincide con el conocimiento actual de que la exposición sostenida al incremento del flujo y la presión pulmonar favorece la progresión hacia enfermedad vascular pulmonar irreversible.^{3,5,8}

Uno de los hallazgos con mayor relevancia clínica fue la menor saturación periférica de

Tabla 2: Modelo multivariado asociado a hipertensión arterial pulmonar.

Variable	OR	IC95%	p
< 35 SDG	1.41	0.393-5.045	0.598
Retraso del crecimiento (T/E)	3.28	0.995-10.869	0.043
Ventilación mecánica ≥ 7 días	8.40	1.321-53.455	0.015
SatO ₂ < 93%	46.580	13.095-165.687	0.001

IC95% = intervalo de confianza de 95%. SatO₂ = saturación de oxígeno.
SDG = semanas de gestación. OR = odds ratio (razón de momios).
Modelos ajustados mediante regresión logística binaria. Prueba de razón de verosimilitud $p = 0.001$.
Elaboración propia.

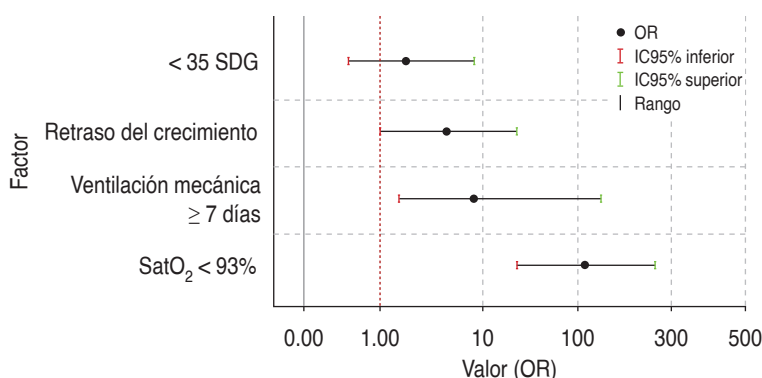


Figura 2: Forest plot del modelo multivariado asociado a hipertensión arterial pulmonar. IC95% = intervalo de confianza de 95%. SDG = semanas de gestación. OR = odds ratio (razón de momios).

Elaboración propia.

oxígeno observada en los pacientes con HAP, variable que permaneció independientemente asociada con la enfermedad en el modelo multivariado. La hipoxemia constituye un marcador reconocido de mayor gravedad en la HAP pediátrica y refleja el desequilibrio entre la perfusión y la ventilación, el incremento de la resistencia vascular pulmonar y el deterioro de la función cardiopulmonar.^{5,6,8,18} Sin embargo, debido a que la saturación fue registrada al momento del diagnóstico de HAP o durante el ecocardiograma de seguimiento, debe interpretarse principalmente como un marcador clínico contemporáneo de la enfermedad y no necesariamente como un factor predisponente.

Las guías internacionales recomiendan que la valoración de la hipertensión pulmonar no dependa de un único parámetro, sino de la integración de antecedentes, clínica, oxigenación, ecocardiografía y, cuando está indicado, cateterismo cardíaco.^{3,5,8,17} En consecuencia, una saturación $\leq 93\%$ puede utilizarse como señal de alarma, pero no como criterio diagnóstico aislado.^{1,3,5} La validación de este umbral requerirá cohortes externas y, preferentemente, diseños prospectivos.

Asimismo, el retraso en el crecimiento fue más frecuente en los pacientes con HAP, mientras que el peso para la talla no mostró diferencias significativas. Este comportamiento sugiere que el compromiso del crecimiento lineal refleja mejor la repercusión crónica de la enfermedad que las alteraciones ponderales agudas. Las guías internacionales consideran el fracaso del crecimiento como un indicador de mayor gravedad y peor pronóstico en pacientes con HAP pediátrica, al reflejar la interacción entre hipoxemia persistente, insuficiencia cardíaca, aumento del gasto energético y dificultad para la alimentación.^{6,8} No obstante, la pérdida de significancia tras el ajuste multivariado sugiere que este hallazgo podría representar una consecuencia de la enfermedad más que un factor independiente asociado a su desarrollo.

Entre los antecedentes perinatales, los pacientes con HAP presentaron menor edad gestacional, mayor frecuencia de hospitalización neonatal superior a siete días y un mayor requerimiento de ventilación mecánica invasiva prolongada. Aunque la prematuridad perdió significancia estadística después del ajuste, su

asociación en el análisis bivariado es consistente con la evidencia que relaciona la interrupción del desarrollo pulmonar con una reducción del lecho vascular pulmonar, alteraciones de la alveolarización y mayor susceptibilidad al remodelado vascular. En pacientes con SD, estas alteraciones pueden potenciarse por anomalías estructurales propias del pulmón y por la menor capacidad de adaptación de la circulación pulmonar durante los primeros meses de vida.^{4,12,20,26}

Por otra parte, la hospitalización neonatal prolongada fue significativamente más frecuente en los pacientes con HAP. Este hallazgo probablemente representa un marcador indirecto de mayor gravedad clínica durante el periodo neonatal, ya que integra múltiples condiciones como prematuridad, dificultad respiratoria, infecciones, trastornos de la alimentación y compromiso cardiovascular. En este contexto, la estancia hospitalaria prolongada no debe interpretarse como un factor causal aislado, sino como un indicador de una evolución neonatal más compleja, asociada con una mayor probabilidad de desarrollar enfermedad vascular pulmonar posteriormente.^{6,11,24,26}

El hallazgo más relevante de esta sección fue la asociación independiente entre la ventilación mecánica invasiva durante más de siete días y la presencia de HAP. A diferencia del requerimiento de ventilación mecánica en sí mismo o del uso prolongado de oxígeno suplementario no invasivo, únicamente la duración de la ventilación permaneció significativa después del ajuste por las demás variables clínicas. Este resultado sugiere que la exposición respiratoria sostenida durante el periodo neonatal constituye un marcador de especial relevancia para identificar pacientes con mayor riesgo de HAP. Desde el punto de vista fisiopatológico, la ventilación mecánica prolongada puede favorecer lesión pulmonar mediante sobredistensión alveolar, inflamación persistente, estrés oxidativo y alteración del desarrollo vascular pulmonar, mecanismos que adquieren particular importancia en pacientes con SD debido a la reducción congénita de la superficie vascular pulmonar y a la alteración de la angiogénesis descrita en esta población.^{4-8,12,20,26} Aunque el diseño del estudio no permite establecer una relación causal, estos resultados apoyan la

hipótesis de que los antecedentes respiratorios neonatales desempeñan un papel relevante en la evolución posterior hacia HAP.

En la evaluación ecocardiográfica, los pacientes con HAP presentaron mayor presión sistólica estimada de la arteria pulmonar, mayor frecuencia de hipertrofia ventricular derecha y aplanamiento del tabique interventricular, así como una menor excursión sistólica del plano del anillo tricuspídeo (TAPSE). Estos hallazgos son consistentes con la respuesta adaptativa del ventrículo derecho al incremento progresivo de la resistencia vascular pulmonar y coinciden con los parámetros recomendados por las guías internacionales para estimar la probabilidad de HAP y valorar su repercusión hemodinámica.^{3,5,8} No obstante, nuestros hallazgos ecocardiográficos no deben considerarse factores etiológicos; su asociación con el grupo HAP era esperable y su función en este trabajo fue describir la repercusión cardiaca, no predecir de manera independiente el desenlace.

La ausencia de asociación entre el tipo de cardiopatía congénita y el desarrollo de HAP resulta particularmente interesante. Aunque el canal auriculoventricular completo fue la lesión predominante en nuestra cohorte, su distribución fue comparable entre los pacientes con y sin HAP. En población mexicana, Vázquez-Antona y colegas señalaron que los pacientes con SD presentaban cardiopatías con mayor predisposición a enfermedad vascular pulmonar irreversible, especialmente canal auriculoventricular; sin embargo, el comportamiento hemodinámico y la respuesta al oxígeno fueron semejantes a los observados en pacientes sin alteración cromosómica.^{11,20,22,23,26,27}

El modelo de regresión logística multivariable mostró un adecuado desempeño discriminativo y valores elevados de sensibilidad y especificidad. Después del ajuste, únicamente una saturación periférica de oxígeno $\leq 93\%$ y el antecedente de ventilación mecánica invasiva durante más de siete días permanecieron independientemente asociados con la presencia de HAP. La pérdida de significancia de variables como la edad gestacional y el retraso del crecimiento sugiere que parte de su efecto podría estar mediado por la evolución respiratoria neonatal o por la propia repercusión clínica de la enfermedad. En conjunto,

estos hallazgos apoyan la hipótesis de que la HAP en pacientes con SD y CC es el resultado de una interacción compleja entre una susceptibilidad vascular pulmonar preexistente y exposiciones respiratorias tempranas, más que la influencia aislada de un único factor clínico. Aunque estos resultados requieren validación en cohortes independientes, aportan evidencia de que variables fácilmente obtenibles durante el seguimiento clínico podrían contribuir a identificar pacientes con mayor probabilidad de desarrollar HAP.^{3,6,18,26}

Una de las principales fortalezas de esta investigación es la evaluación simultánea de diferentes variables en una cohorte homogénea de una población específica. A diferencia de la mayoría de los estudios disponibles, que se han centrado en describir la epidemiología o las características clínicas de la HAP, nuestro trabajo integra antecedentes perinatales, variables clínicas y hallazgos ecocardiográficos dentro de un mismo modelo analítico, permitiendo identificar aquellos factores que mantienen una asociación independiente con la enfermedad. Este enfoque proporciona una visión más completa del proceso fisiopatológico y refuerza la importancia de considerar los antecedentes neonatales como parte de la evaluación del riesgo en esta población.^{6,11,19,26}

No obstante, los resultados deben interpretarse considerando diversas limitaciones. En primer lugar, el diseño retrospectivo impide establecer relaciones causales y depende de la calidad de la información registrada. En segundo lugar, el estudio fue realizado en un único hospital de tercer nivel, por lo que la elevada frecuencia de HAP observada probablemente refleja el perfil de referencia de pacientes con mayor complejidad clínica y limita la generalización de los hallazgos a otros niveles de atención. Asimismo, el diagnóstico de HAP se basó principalmente en criterios ecocardiográficos y no en cateterismo cardiaco, considerado el estándar de referencia para la confirmación hemodinámica de la enfermedad.^{3,5,8,17}

CONCLUSIONES

La HAP fue frecuente en esta investigación de pacientes pediátricos con SD y CC con derivación de izquierda a derecha. Estos resultados

apoyan el carácter multifactorial de la HAP en el SD y destacan la importancia de integrar los antecedentes respiratorios neonatales con la evaluación clínica, nutricional y ecocardiográfica durante el seguimiento.

Con el presente estudio y los resultados obtenidos, se abren diversas líneas para investigaciones futuras. Será necesario validar externamente el punto de corte de saturación periférica de oxígeno $\leq 93\%$ en cohortes independientes y multicéntricas, así como evaluar su utilidad como herramienta de tamizaje dentro de algoritmos de seguimiento para pacientes con CC. Asimismo, estudios prospectivos con mayor tamaño de muestra y seguimiento longitudinal permitirán establecer con mayor precisión la temporalidad entre los factores perinatales, el desarrollo de HAP y la progresión de la enfermedad, además de confirmar el papel de la ventilación mecánica invasiva prolongada como factor independiente asociado.

Finalmente, la incorporación de variables hemodinámicas obtenidas mediante cateterismo cardíaco, biomarcadores de lesión vascular y remodelado pulmonar, técnicas avanzadas de imagen y modelos predictivos basados en inteligencia artificial podría mejorar la estratificación del riesgo y favorecer el desarrollo de estrategias de detección temprana y medicina personalizada en esta población pediátrica de alto riesgo.

REFERENCIAS

- Wacker J, Beghetti M. Pulmonary hypertension in pediatrics: from clinical suspicion to management. *Eur J Pediatr*. 2025; 184 (5): 288.
- Caicedo-Cuenca LM. Enfoque de la hipertensión pulmonar en el paciente pediátrico. *Rev Colomb Cardiol*. 2017; 24 (Supl 1): 89-97.
- Rosenzweig EB, Abman SH, Adata I et al. Paediatric pulmonary arterial hypertension: updates on definition, classification, diagnostics and management. *Eur Respir J*. 2019; 53 (1): 1801916.
- Galambos C, Minic AD, Bush D et al. Increased lung expression of anti-angiogenic factors in Down syndrome: potential role in abnormal lung vascular growth and the risk for pulmonary hypertension. *PLoS One*. 2016; 11 (8): e0159005.
- Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2022; 43 (38): 3618-3731.
- Ivy D, Rosenzweig EB, Abman SH et al. Embracing the challenges of neonatal and paediatric pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2024; 64: 2401345.
- La mirada hacia el futuro: mensajes destacados del 7º Simposio Mundial de Hipertensión Pulmonar. *Rev Fed Arg Cardiol*. 2024; 53: 5-19.
- Abman SH, Hansmann G, Archer SL et al. Pediatric pulmonary hypertension: guidelines from the American Heart Association and American Thoracic Society. *Circulation*. 2015; 132 (21): 2037-2099.
- Tuder RM, Archer SL, Dorfmueller P et al. Relevant issues in the pathology and pathobiology of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62 (25 Suppl): D4-D12.
- Rodríguez Nieto MJ, Villar Álvarez F. Fisiopatología e histopatología de la hipertensión arterial pulmonar (HAP). *Mon NeumoMadrid*. Vol. XIV. Madrid: Ergon; 2010. pp. 9-16.
- Bush DS, Ivy DD. Pulmonary hypertension in the population with Down syndrome. *Cardiol Ther*. 2022; 11 (1): 33-47.
- Humbert M, Guignabert C, Bonnet S et al. Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: state of the art and research perspectives. *Eur Respir J*. 2019; 53 (1): 1801887.
- Weijerman ME, van Furth AM, van der Mooren MD, 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.
- Berger RM, Beghetti M, Humpl T et al. Clinical features of paediatric pulmonary hypertension: a registry study. *Lancet*. 2012; 379 (9815): 537-546.
- Lévy M, Celermajer D, Szezepanski I, Boudjemline Y, Bonnet D. Do tertiary paediatric hospitals deal with the same spectrum of paediatric pulmonary hypertension as multicentre registries? *Eur Respir J*. 2013; 41 (1): 236-239.
- Elgendi M, Bobhate P, Jain S et al. The unique heart sound signature of children with pulmonary artery hypertension. *Pulm Circ*. 2015; 5 (4): 631-639.
- Beghetti M, Schulze-Neick I, Berger RM et al. Haemodynamic characterisation and heart catheterisation complications in children with pulmonary hypertension: insights from the Global TOPP Registry. *Int J Cardiol*. 2016; 203: 325-330.
- Benza RL, Gomberg-Maitland M, Elliott CG et al. Predicting survival in patients with pulmonary arterial hypertension: the REVEAL Risk Score Calculator 2.0 and comparison with ESC/ERS-based risk assessment strategies. *Chest*. 2019; 156 (2): 323-337.
- Taksande A, Pujari D, Jameel PZ, Taksande B, Meshram R. Prevalence of pulmonary hypertension among children with Down syndrome: a systematic review and meta-analysis. *World J Clin Pediatr*. 2021; 10 (6): 177-191.
- Dimopoulos K, Constantine A, Clift P et al. Cardiovascular complications of Down syndrome. *Circulation*. 2023; 147 (5): 425-441.
- Islam M, Karim T, Mony S et al. Pulmonary hypertension in Down syndrome versus nonsyndromic pediatric populations with congenital heart disease: a comparative study. *Cureus*. 2026; 18 (3): e104634.
- Vázquez-Antona CA, Lomelí C, Buendía A, Vargas-Barrón J. Hipertensión arterial pulmonar en niños con síndrome de Down y cardiopatía congénita: ¿es

- realmente más severa? Arch Cardiol Mex. 2006; 76 (1): 16-27.
23. Espinola ZN, Soto ME, Gómez PLC, Hernández PG, Lupi HE. Cardiopatías congénitas en el síndrome de Down en una población residente en la Ciudad de México. An Med (Mex). 2015; 60 (3): 171-176.
 24. Hawkins A, Langton-Hewer S, Henderson J, Tulloh RM. Management of pulmonary hypertension in Down syndrome. Eur J Pediatr. 2011; 170 (7): 915-921.
 25. Barst RJ, McGoon MD, Elliott CG, Foreman AJ, Miller DP, Ivy DD. Survival in childhood pulmonary arterial hypertension: insights from the registry to evaluate early and long-term pulmonary arterial hypertension disease management (REVEAL). Circulation. 2012; 125 (1): 113-122.
 26. Bush D, Galambos C, Ivy DD, Abman SH, Wolter-Warmerdam K, Hickey F. Clinical characteristics and risk factors for developing pulmonary hypertension in children with Down syndrome. J Pediatr. 2018; 202: 212-219.e2.
 27. Sharma M, Khera S, Sondhi V, Devgan A. A study to determine the prevalence of pulmonary arterial

hypertension in children with Down syndrome and congenital heart disease. Med J Armed Forces India. 2013; 69 (3): 241-245.

Financiamiento: el presente estudio fue autofinanciado por los autores y no recibió financiamiento externo de instituciones públicas, privadas, organizaciones no gubernamentales ni de la industria farmacéutica.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de intereses financieros, académicos, laborales o personales relacionados con el presente estudio.

Correspondencia:

Orlando Aldair Sepúlveda-Ramos

E-mail: orlandosepulveda98@gmail.com