



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

**MALFORMACIONES CARDIACAS EN EL
SINDROME DE DOWN**

TRABAJO DE FIN DE CURSO QUE PRESENTAN

DRA. CLAUDIA LAURA CALDERON JIMENEZ

DRA. ROCIO CASTREJON URBINA

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN

PEDIATRIA



7019



MEXICO, D. F.

2001

**CID
NO CIRCULA**

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

MALFORMACIONES CARDIACAS EN EL
SINDROME DE DOWN

TRABAJO DE FIN DE CURSO QUE PRESENTAN

DRA. CLAUDIA LAURA CALDERON JIMENEZ
DRA. ROCIO CASTREJON URBINA

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
PEDIATRIA



MEXICO, D.F.

2001

MALFORMACIONES CARDIACAS EN EL SINDROME DE DOWN


DR. PEDRO A. SANCHEZ MARQUEZ

Director de Enseñanza y
Profesor titular del curso de especialización en pediatría.


DR. LUIS HESHIKI NAKANDAKARI
Jefe del departamento de Pre y Posgrado


DR. JESUS DE RUBENS FIGUEROA
Tutor del trabajo de fin de curso

SINDROME DE DOWN

DEFINICION:

La presencia de un tercer cromosoma 21, origina el síndrome cromosómico humano más frecuente y mejor conocido, el Síndrome de Down. (SD) Fue reportado en 1866 en la clasificación étnica de idiotas. (1,2)

EPIDEMIOLOGIA:

La frecuencia de presentación es de un caso por cada 600 a 800 nacidos vivos. Entre todos los concebidos, la frecuencia supera al doble de la mencionada, pero más de la mitad de los fetos con trisomía 21 acaban en abortos al comienzo de la gestación. Hay mucha correlación entre la edad avanzada de la madre y la no disyunción que acaba en la aparición de un cromosoma extra en la descendencia, pudiendo llegar a ser hasta de uno por cada 30 recién nacidos vivos en madres mayores de 45 años. La trisomía "normal" ó primaria comprende el 95 por 100 aproximadamente de los casos de síndrome de Down, alrededor del 1 por 100 son mosaicos y el 4 por 100 restante se origina por traslocación. (3) El riesgo de recurrencia es del 1 por 100 en la población general. (4)

Las malformaciones congénitas asociadas más frecuentes no cardíacas son las del tubo digestivo.

De los pacientes con cardiopatía congénita el 4 al 10 por 100 se asocian a síndrome de Down y entre el 40 a 60 por 100 de los pacientes con este síndrome presentan cardiopatía congénita. La malformación cardíaca es la mayor causa de mortalidad en los primeros 2 años de vida en esta entidad. (5,6)

Sobreviven el primer año de vida el 90 por 100, a los 5 años de edad el 87.2 por 100, a los 10 años 81.9 por 100, a los 20 años el 53.1 por 100, y a los 30 años el 49.9 por 100.

En México las cardiopatías que se presentan con más frecuencia en los niños con SD son la persistencia del conducto arterioso (PCA), comunicación interventricular (CIV) y la comunicación auricular (CIA). A diferencia de lo reportado en países anglo-sajones y europeos, donde los defectos de la tabicación atrioventricular (D-AV) son los más comunes (40-70 %), dentro de estos, el canal atrioventricular parcial (CIA Ostium primum con hendidura mitral) es el más frecuente. (5-10)

La frecuencia de la leucemia aguda en los individuos con SD es mayor que en la población general; la mayoría de ellos son de tipo linfoblástico.

Se han descrito varias alteraciones bioquímicas en los enfermos de SD, pero la mayoría no son lo bastante constantes para proporcionarnos datos genéticos útiles.

Existen varios factores de sobrevida: Posición socioeconómica, género femenino, bajo peso al nacer, etc. (11)

Las principales causas de fallecimiento son por insuficiencia cardiaca, sepsis e hipertensión arterial pulmonar. Esta última de presentación más temprana en los niños con defectos en la tabicación atrioventricular (D-AV), reduciendo la sobre vida hasta en un 58%. (12-14) Las malformaciones congénitas asociadas más frecuentes no cardíacas son las del tubo digestivo.

ANORMALIDADES ASOCIADAS EN SD:

GENERALES: Hipotonía con tendencia a mantener la boca abierta y prominencia de la lengua; diástasis de rectos, hiperreflexia de articulaciones, talla baja relativa, obesidad en la adolescencia.

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL: deficiencia mental

CRANEOFACIES: braquicefalia con occipucio aplanado, comisuras palpebrales oblicuas, pliegues de epicanto, cráneo delgado con cierre tardío de fontanelas, hipoplasia y aplasia de senos frontales, paladar duro coto, nariz pequeña con puente nasal deprimido, ojos con iris moteado (manchas de Brushfield) con hipoplasia periférica del iris, error de refracción, miopía (70%), nistagmus (35%), estrabismo (45%), bloqueo del conducto lagrimal (20%), cataratas adquiridas en el adulto (30-60%), orejas pequeñas con angulación alta del helix, con lóbulos pequeños o ausentes, pérdida auditiva (66%), de tipo conductiva o mixta, acumulo de liquido en oído medio (60-80%), hipoplasia dental con implantación irregular, enfermedades periodontales, cuello de apariencia corta y ancha.

EXTREMIDADES: manos con metacarpo y falanges cortas, quinto dedo con hipoplasia de la falange media (60%), clinodactilia (50%), único pliegue (40%), pliegue simiano (45%).

Pies con espacio amplio entre el primer y segundo dedo. Pelvis con hipoplasia del iliaco y angulo acetabular cerrado o disminuido.

PIEL: pérdida de pliegues en la nuca, principalmente en la infancia, cutis marmorata, especialmente en extremidades (45%), piel seca hiperqueratósica (75%), infecciones en el área perigenital, pústulas foliculares en el 50-60% de los adolescentes.

CABELLO: delgado, suave, y disperso, vello púbico delgado en la adolescencia.

GENITALES: pene pequeño, volumen testicular disminuido, criptorquidea, deficiencia gonadal primaria. En mujeres la fertilidad es pobre, en hombres no hay reproductividad.

CARDIAACAS: anomalías en el 40%, siendo los más comunes los defectos endocárdicos, los septales ventriculares, la persistencia de conducto arterioso, la arteria subclavia aberrante, en orden decreciente de frecuencia.

ANORMALIDADES OCASIONALES EN SD:

Crisis convulsivas (9%), keratocono (6%), catarata congénita (3%), dos núcleos de osificación en el manubrio de esternón; estenosis traqueal; anomalías del tracto gastrointestinal (12%) incluyendo fistula traqueoesofágica; atresia duodenal; onfalocele, estenosis pilórica, páncreas anular, enfermedad de Hirschsprung, ano imperforado. Fusión incompleta de los arcos vertebrales (37%); solo 11 costillas; inestabilidad atlantoaxial (12%), hipoplasia del arco posterior de C1 (26%). Los desordenes tiroideos son comunes, incluyendo Goiter e hipertiroidismo .

PRINCIPALES CARACTERISTICAS DEL NEONATO CON SD:

El diagnostico puede hacerse inmediatamente después del nacimiento, siguiendo las 10 características del SD; de las cuales el 89% tienen 6 o más: Hipotonía 80%, pobre reflejo de moro 85%, hiperreflexia de articulaciones 80%; piel del cuello redundante 80%; perfil plano 90%; fisuras palpebrales oblicuas 80%, pabellones auriculares malformados 60%, displasia pélvica 70%, displasia del quinto dedo 60%, pliegue simiano 45%.

HISTORIA NATURAL:

Coficiente intelectual entre 25 y 50, amistosos con buen sentido del ritmo, disfrutan la música, son obstinados, hasta un 13% pueden cursar con problemas emocionales serios. Tienen pobre coordinación, la voz es ronca. Crecimiento lento, los primeros 8 años de vida, los centros de osificación se cierran tardíamente llegando a ser normal a los 15 años. El desarrollo sexual no logra la "normalidad". Los defectos congénitos del corazón son la causa principal de muerte. Sobreviven al primer año de vida 76.3%; a los 5 años, el 61.8; a los 10 años 57.1%; a los 20 años 53.1%; y a los 30 años el 49.9%.

La mortalidad por enfermedades respiratorias como neumonía, enfermedades periodontales de difícil tratamiento y otros procesos infecciosos son más frecuentes que en la población general debida a disfunción inmunológica por decremento de células T y B, frecuentemente cursan con Hepatitis B por lo que debe aplicárseles la inmunización necesaria.

ETIOLOGIA:

En un 94% se debe a trisomía 21 regular, hasta un 5% son traslocaciones y solo un 1% son mosaicos. La falla en la distribución cromosómica en el SD se presenta más con la edad materna, hablando de una no disyunción. Se piensa que está relacionado con algún aspecto del envejecimiento del ovocito que deja a este en estado inanimado durante la división meiótica de la vida fetal tardía. La segregación anormal es de origen paterno en el 10-20% de casos. Se ha sugerido un trastorno de la segregación cromosómica desencadenada por algún virus para explicar la mayor frecuencia de niños nacidos con trisomía 21 después de las epidemias de hepatitis infecciosa. Se ha observado un aumento significativo de la frecuencia de anticuerpos antitiroideos en los enfermos y sus madres. Por otro lado la predisposición genética a la no disyunción.

La mayoría de las traslocaciones que dan lugar al SD consisten en fusiones céntricas entre el cromosoma 21 y los cromosomas 13, 14 o 15; la mitad de ellos, aproximadamente, son heredados. La inmensa mayoría son t(14q21q) y algunos son t(15q21q). Las madres portadoras tienen tres clases de descendientes; unos con cariotipo y fenotipo normal; otros, portadores de la translocación que son fenotípicamente normales y, finalmente, los afectados por la trisomía 21 por translocación. Cuando el portador es el padre, es raro que se afecte la descendencia, aunque de ellos se derivan descendientes normales o portadores. Se ha asociado actualmente a exposiciones ambientales por el oficio de los padres; por ejemplo; soldador con defectos de la unión endocárdica, pintores con coartación de aorta,

CIV muscular y con corazón izquierdo hipoplásico, trabajadores del plomo con atresia pulmonar. (42)

Los factores ambientales pueden modificar la ocurrencia de anomalías asociadas en el embrión con SD, se ha reportado que el tabaquismo materno guarda relación al grupo de defectos cardíacos como el canal AV y el defecto septal atrial así como la tetralogía de Fallot. La fiebre y el café se asocian a Enfermedad de Hirschsprung, el alcohol sin asociación a ningún defecto. (45)

CARDIOPATIAS CONGENITAS

Se produce cardiopatía congénita aproximadamente en 8 de cada 1000 nacidos vivos. La incidencia es mayor en nacidos muertos (2 por 100), abortos (10-25 por 100) y prematuros (2 por 100). Entre los lactantes 2 a 3 de cada 1000 presentará síntomas en el primer año. En SD es bien conocida la alta incidencia de cardiopatía congénita 1.45/1000 recién nacidos o el 46.4%.

El diagnóstico se establece en la primera semana de edad en el 40-50% y en el primer mes de edad el 50-60% de los pacientes con defectos cardíacos. La mayoría de los defectos congénitos son bien tolerados durante la vida fetal. Tan solo cuando se ha eliminado la circulación materna y se independiza el sistema cardiovascular es cuando se hace aparente el impacto de la anomalía anatómica y hemodinámica subsiguiente.

ETIOLOGIA:

Raramente se conoce la causa de la cardiopatía congénita en cada caso individual. Los factores genéticos pueden jugar un papel, ya que ciertos tipos de CIV son más frecuentes en niños orientales que en blancos. Aproximadamente el 3 por 100 de los pacientes con cardiopatía congénita tienen un defecto genético único tal como el síndrome de Marfan o de Noonan. Entre un 5 y 8 por 100 presentan anomalías cromosómicas asociadas: más del 90 por 100 de los pacientes con trisomía 18, el 50 por 100 con trisomía 21 y el 50 por 100 con Turner presentan cardiopatía asociada. Hasta el 25 por 100 de los pacientes con cardiopatía congénita es posible observar malformaciones no cardíacas asociadas en el marco de síndromes identificables.

La asociación de anomalías cromosómicas con cardiopatía se estudian ahora embriológicamente sobre características celulares y se requieren de estudios multidisciplinarios sobre factores genéticos y epigénicos para explicar la asociación negativa con trasposición y obstrucción. (29)

MALFORMACIONES CARDIACAS EN EL SINDROME DE DOWN

En 1894 Garrod asoció los rasgos físicos preexistentes en SD con la cardiopatía congénita, en 1924 Abbott fue quien por primera vez asoció el canal AV con este síndrome.

Como mencionamos previamente la asociación de anomalías cromosómicas con cardiopatía se da en un alto porcentaje, actualmente esta teniendo mayor importancia el estudio embriológico por medio de estudios multidisciplinarios.

En 1977 se encontró un aumento de la adhesividad celular en el SD por la sobre dosificación del gene, evitando la fusión de la zona endocárdica, sugiere este hallazgo que la trisomía induce anomalías celulares que pueden predecir el modo de unión. Los defectos de unión endocárdica se asocian en 73% con alteraciones cromosómicas. Los defectos conotruncales como Fallot se han relacionado con alteraciones de la migración del tejido mesenquimatoso asociándose en un 13% a alteraciones cromosómicas. (29)

La ausencia de trasposiciones, lo raro de las heterotaxias y las obstrucciones del flujo de derecha a izquierda en trisomías indican que puede haber una influencia genética en mecanismos embriológicos específicos. Los niños con SD tienen más defectos del tubo digestivo que los euploides y cardiopatías más severas. (30)

Los sistemas de vigilancia de muchos defectos congénitos muestran un aumento en la prevalencia de diversas malformaciones cardiovasculares, se ha sugerido que se debe a mejores investigaciones clínicas; antes se reportaban 40-50% de defectos cardiovasculares con alteración genotípica, actualmente 33%, sin embargo la frecuencia de estos defectos en SD se incrementó mucho en 1970 con 20% a 1980 con 50% esto debido a una mejoría en la investigación clínica, sobretodo en niños asintomáticos. (31)

Según la literatura Anglo-sajona el SD cursa con mayor frecuencia con defectos de los cojinetes endocárdicos hasta en un 60.1%, CIV, CIA, y Tetralogía de Fallot. La lesión única es muy rara 2.8%. (8, 17, 18) La PCA se ha mencionado como la cardiopatía más frecuente en algunas regiones, entre ellas México, esta alta incidencia no se manifiesta en otros países, siendo esta la cuarta cardiopatía en frecuencia para otras ciudades. (8, 19, 20, 21) No tenemos una explicación clara para este fenómeno, la influencia genética, los mecanismos específicos embriológicos y características celulares pueden determinar el tipo de malformación cardíaca. (7) sin embargo los factores étnicos y geográficos deben de influir en alguna forma en la formación de estas cardiopatías, como sería el caso de la altitud sobre el nivel del mar en la ciudad de México, en donde los bajos niveles de oxígeno predisponen a mayor presentación de la PCA. (5) Los defectos septales ventriculares son una anomalía común en SD, más alta que en la población normal, puede ser única o asociada o otras lesiones, los mecanismos embriológicos son diferentes para alterar el desarrollo de la entrada perimembranosa y al septum ventricular muscular trabecular. (10) Los defectos se presentan en un 67% el de tipo perimembranoso subaortico y en un 29% la entrada perimembranosa, en ningún caso con SD se presenta la muscular trabecular y la subpulmonar.

Otras cardiopatías asociadas son subclavia aberrante en un 16.8% y anomalías de la arteria radial en 19%. El canal AV en el SD “ es la clásica cardiopatía congénita” ya sea sola o asociada. Con SD los más frecuente es el canal AV completo y asociado a Tetralogía de Fallot. (8) En los niños no Down se asocia canal AV parcial y asociado a anomalías izquierdas como la hipoplasia de ventrículo izquierdo, coartación aortica, estenosis subaortica, desviación septal auricular, doble orificio mitral. (17) la sobrevida de canal AV con SD es del 57% sin SD 90% (23), sobreviven a los 6 meses de edad sólo el 54% y a los 2 años sin tratamiento quirúrgico el 15%. La obstrucción vascular pulmonar fue reconocida en 1950 y clasificada en 6 grados en 1958 en pacientes con defectos septales congénitos y con presión elevada de la arteria pulmonar. (8)

Sabemos que los cambios en SD son más tempranos y progresivos que en niños sin cromosomopatías (41) el diagnóstico debe hacerse antes de los 6 meses de edad y especialmente en el niño con SD, programar cirugía electiva temprana y ya operados se les da seguimiento para ver si se resolvió o progreso la resistencia vascular pulmonar ya preexistente. (12) El tratamiento quirúrgico evita la hipertensión pulmonar los primeros 24 meses de vida y mejora la sobrevida. El SD por si mismo no es un factor de riesgo independiente significativo, si se eliminan los efectos de la resistencia vascular pulmonar y la prevalencia de formas anatómicas más graves, se sabe que el canal AV en SD morfológicamente es más favorable para la cirugía por ser más uniforme y requieren de menos reoperaciones por regurgitación residual. (23, 42)

Como lo menciona la literatura los niños con SD tienen una elevada resistencia vascular pulmonar en el primer año de vida, así como una más rápida progresión de la enfermedad pulmonar vascular obstructiva que los niños sin este síndrome, las teorías para la hipertensión temprana en SD son: hipoxemia crónica secundaria a obstrucción respiratoria alta dada por el macizo facial pequeño, también es frecuente la laringobroncomalasia (45) La hipotonía muscular contribuye de igual manera, y también causa hipoxemia la presencia de PCA y defecto septal ventricular asociado al canal AV. Se habla también de una morfología capilar anormal (22) así como la ausencia de involución del patrón vascular fetal. (6) Las cardiopatías que cursan con hipertensión arterial pulmonar predominantemente son el canal AV, CIV, CIA, estos pueden ocasionar reacción de Eisenmenger e insuficiencia cardíaca congestiva venosa. (48)

El SD protege de ciertos defectos como la trasposición de grandes vasos, troncoarterioso, corazón izquierdo hipoplásico, obstrucción al flujo ventricular izquierdo. También son raros el situs atrial inversus o ambigüos, conexiones discordantes atrio-ventriculares. (9, 10)

El diagnóstico debe realizarse de forma completa, la clínica nos dicta ciertos signos y síntomas sin embargo no es confiable en su totalidad ya que los soplos pueden aún no estar presentes al nacimiento, persistir ausentes las primeras semanas de vida y esto no descarta la lesión; en muchos casos aparecen después de los 3 meses, la configuración de la silueta

cardiaca en placas radiográficas no es segura, la impresión en el incremento de la vasculatura pulmonar puede fallar, el EKG es valioso, no de primera intención y no siempre es bien interpretado; sabemos que tiene una sensibilidad del 80% y especificidad del 90% en manos expertas. (40) El ecocardiograma bidimensional es rápido, no invasivo y definitivo pero en manos expertas, el cateterismo pese a ser invasivo es lo ideal para detectar cardiopatías e hipertensión pulmonar desde el primer día de vida (33) inclusive debiéramos tener diagnostico desde la vida fetal tanto ultrasonograficamente como por cariotipo. (35,37)

En cuanto a tratamiento quirúrgico, todas la cardiopatias que cursan con hipertensión pulmonar deben ser operadas de forma paliativa tempranamente en el primer año de vida y principalmente cuando aparecen infecciones pulmonares recurrentes o insuficiencia cardiaca, los niños con función normal o que solo tienen incrementadas las resistencias vasculares pulmonares debe individualizarse y solo operarse si se requiere. (48) Los SD deben operarse ya que tienen bajo rango de mortalidad, baja incidencia de regurgitación de la válvula atrioventricular mitral, y mejora su sobrevida, sin embargo en ellos es elevada la incidencia de infecciones graves. (45, 47) las complicaciones quirúrgicas son insuficiencia respiratoria, crisis hipertensiva pulmonar y bloqueo completo (46, 47) la mortalidad quirúrgica temprana es de 0% y tardía 9% (46, 47)

En el pronostico son determinantes la edad y severidad de la cardiopatía, actualmente con mejores cuidados médicos y mejores métodos diagnosticos la expectativa de vida en niños con SD ha mejorado, sobretodo por los avances en cirugía cardiovascular. Actualmente sobreviven sin cardiopatía a los 5 años el 87%, y a los 30 años en 79% los niños no Down, pero en SD con cardiopatía la sobrevida a los 5 años es de 62% y a los 30 años (50%).

Las causas de muerte son diversas: muchos de ellos mueren en etapa fetal, la mortalidad ha disminuido por que actualmente existe mejor atención materno infantil, el SD per se no lleva a la muerte, las causas de muerte pueden ser distintas a las de la población general por la influencia de factores genéticos y ambientales, las autopsias son un estudio que permite evaluar objetivamente todas las enfermedades en un sujeto y clasificarlas según su

participación en la muerte del paciente. Los órganos afectados en forma significativa en el grupo SD son cardiopatía 66%, tubo digestivo 37%, genitales 22% (32). La primera causa de muerte en SD es hipertensión pulmonar (24-41%), cardiopatías (30-35%), infecciones (2-15%), neoplasias (2-9%). (45) La mortalidad a los 10 años de vida con cardiopatía es de 44.1% y sin cardiopatía del 4.5%

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Down JL. Observations on an ethnic classification of idiots.
Clinical Lecture Reports, London Hosp., 1866;3:259.

- 2.- Gallart CA. Esquemas clínico visuales en pediatría, Ed. Mosby, Scheramex, Barcelona, 1996: 102-3.

- 3.- Jones KL. Smith's recognizable patterns of human malformation, 1997, 5 th ed, Saunders, Philadelphia- USA: 8-13.

- 4.- Gorling RJ, Cohen MM; Levin SL: Syndromes of the head and neck, 1990, 3 th ed, Oxford, USA:33-40

- 5.- Rodríguez LH, Reyes JN. Cardiopatías congénitas en el síndrome de Down. Bol Med Hosp. Infant Mex, 1984, 41:44-51.

- 7.- Ferencz Ch, Neill C, Boughman J, Rubin j. Congenital cardiovascular malformations associated with chromosome abnormalities: An epidemiologic study. J Ped, 1989; 114:79-86.

- 8.- Park SC, Mathews AR, Zuberbuhler RJ. Down syndrome with congenital heart malformation. An J Dis Child, 1977;131:29-33.

- 9.- Marino B, Papa M, Guccione P. Ventricular septal defect in Down síndrome: Anatomic types and associated malformations. Am J Dis Chhild, 1990; 544-45.

- 10.- Marino B, Corno A, Guccione P. Ventricular septal defect and Down's síndrome. Lancet, 1991;337:245-6.

- 11.- Leonard S, Bower C; Petterson B. Survival of infants born with Down's syndrome:1980-96. *Pediatr Perinat Epidemiol*, 2000;14:163-71.
- 12.- Clapps, Perry BL, Farooki ZQ. Down's syndrome complete atrioventricular canal and pulmonary vascular obstructive disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1990; 100:115-119.
- 13.- Scriver CH R, Beaudet AL, Sly WS. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 1995, 7th ed, vol I. Mc Graw Hill, NY:749-94.
- 14.- Hayes C, Johnson Z, Thornton L. Ten year survival of Down syndrome births. *Int J epidemiol*, 1997;4:822-9.
- 15.- Sosa de Martínez, Pablos H JL. Santos DA. Guía para elaborar el protocolo de investigación II. Clasificación del protocolo de investigación. *Acta pediátrica de México*, 1994; 15: 139-45.
- 16.- Fisher D, Van Allen, *Biostatistics a methodology for the health Sciences*, 1993. John Wiley and Sons, Inc, NY: 596-629.
- 17.- Marino B, Vairo U, Corno A, Nava S. Calabro R, et al. Atrioventricular canal in Down síndrome. *AJDC* 1990;144:1120-22.
- 18.- Evans PR. Cardiac anomalies in mongolism. *Br HJ*, 1950;12:258-62.
- 19.- Lacro RV. Dismorfología en Fyler DC. *Nadas Cardiología pediátrica*; 1ed en español. Ed. Mosby. De la 1ª ed en inglés, 1997, Ed Mosby; Madrid España:46-7.
- 20.- Marino B, De Zorzi A, Santoro G. Síndrome di Down in Marino B, Dallapiccola B, Mastroiacoro P. *Cardiopatie congenite e sindromi genetiche*, 1995. Ed Mc Graw Hill; Milano Italia: 39-49.



- 21.- Ping T, Jerome K. The pulmonary vascular bed in children with Down Syndrome. *J Ped*, 1975;86:533-38.
- 23.- Rizzoli G, Mazzucco A, Maizza F, Daliento L, Rubino M, Tursi V et al. Does Down syndrome affect prognosis of surgically managed atrioventricular canal defects? *J. Thorac. Cardiovasc Surg*, 1992; 104:945-52.
- 24.- Di Carlo DC, Marino B. Atrioventricular canal with Down syndrome or normal chromosomes: Distinct prognosis with surgical management ? *J Torca Cardiovasc Surg*, 1994;107:1368-9.
- 25.- Baciewicz FA, Melvin WS, Basilius D, Davis JT. Congenital heart disease in Down's syndrome patients: a decade of surgical experience. *Thorac Cardiovasc Surg*, 1989;37:369-71.
- 26.- Correa Villaseñor A, Ferencz C, Loffredo C. Paternal exposures and cardiovascular malformations. The Baltimore-Washington Infant Study Group. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 1993;3 suppl 1:173-85.
- 27.- Torfs CP, Christianson RE. Maternal risk factors and major associated defects in infants with Down syndrome. *Epidemiology* 1999 May;10(3):264-70.
- 28.- Greenwood RD, Nadas AS: The Clinical Course of Cardiac Disease in Down's syndrome. *Pediatrics* 1976;58(6):893-97.
- 29.- Cullum L, Liebman J. The association of Congenital Heart Disease with Down's syndrome (mongolism). *Am J of Cardiology* 1969;24:354-7.
- 30.- Ferencz C, Neill CA. Congenital cardiovascular malformations associated with chromosome abnormalities: An epidemiologic study. *The J of Pediatrics* 1989; 114(1):79-86.



- 31.- Khoury MJ, Erickson JD. Improved ascertainment of cardiovascular malformations in infants with Down's syndrome, Atlanta, 1968 through 1989. *Am J Epidemiol* 1992;136(12):1457-64.
- 32.- Nazer J, Eaglin MA, Cifuentes L. Incidence of Down syndrome at a University Hospital Maternity of Chile. A 25 year record:1972-1997. *Rev Med Chil* 1998; 126(4):383-90.
- 33.-Tubman TR, Shields MD, Craig BG. Congenital Heart disease in Down's syndrome: two year prospective early screening study. *BMJ* 1991 ; 302(15):1425-27.
- 34.- Bhatia S, Verma IC, Shrivastava S. Congenital heart disease in Down syndrome, an echocardiographic study. *Indian Pediatr* 1992;29(9):1113-6.
- 35.- Ranzini AC, Guzman ER, Ananth CV. Sonographic identification of fetuses with Down syndrome in the third trimester: a matched control study. *Obstet Gynecol* 1999; 93(5 pt 1); 702-6.
- 36.- Wells LG, Barker SE. Congenital heart disease in Infants with Down's syndrome. *Southern Medical J* 1994;87:724-28.
- 37.- Paladini D, Tartaglione A. the association between congenital heart disease and Down syndrome in prenatal life. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 15(2):104-8.
- 38.- Lo NS, Leung PM. Congenital cardiovascular malformations in Chinese children with Down's syndrome. *Chin Med J* 1989; 102:382-6.
- 39.- Grech V, Gatt M. Syndromes and malformations associated with congenital heart disease in a population-based study. *Int J Cardiol* 1999 28;68(2):151-6.



40.- Rosenberg HC, Jung JH. Cardiac screening of children with Down's syndrome. Can J Cardiol 1994;10(6):675-7.

41.- Bonnetts PL, Golderg SF. Frequency of left Atrioventricular Regurgitation Postoperatively After Repair of complete Atrioventricular Defect. Am J of Cardiol 1994;74:1157-60.

42.- Di Carlo MD. Atrioventricular canal with Down syndrome or normal chromosomes: Distinct prognosis with surgical management. J of Thoracic and Cardiovasc Surg 1994;105:945-53.

43.- Tandon R, Edwards JE. Cardiac Malformations Associated with Down's syndrome. Circulation 1973;47:1349-55.

44.- Laursen HB. Congenital heart disease in Down's syndrome. British Heart disease in Down's syndrome. British Heart J 1976;38:32-38.

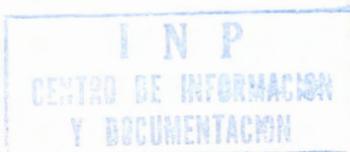
45.- Malec EJ, Pagak MJ. Results of Surgical Treatment of Congenital Heart Defects in Children with Down's syndrome. Pediat Cardiol 1999;20:351-4.

46.- Parvathy U, Balakrishnan KR. Surgical experience with congenital heart disease in Down's syndrome. Indian Heart J 2000;52(4):438-41

47.- Malex E, Mroczek T. Results of surgical treatment of congenital Heart defects in children with Down's syndrome. Pediatr Cardiol 1999;20(5):351-4.

48.- Shaher RM, Farina MA: Clinical Aspects of Congenital Heart Disease in Mongolism. Am J of Cardiol 1972;29:497-503.

49.- Thieren M, Stijns-Cailteux M. Congenital heart diseases and obstructive pulmonary vascular diseases in Down's syndrome. Apropos of 142 children with trisomy 21. Arch Mal Coeur Vals. 1988;81:655-61.



50.- Frid C, Drott P, Indell B. Mortality in Down's syndrome in relation to congenital malformations. J Intellect Disabil Res 1999;43(3):234-41.

51.- Hartyanszky I, Dubos M. Life expectancy in Down syndrome infants and children with congenital heart defects, 1974.1997. Ovu Hetil 2000;141(39):2119-22.

