

Malformaciones cardíacas en los niños con síndrome de Down

Jesús de Rubens Figueroa, Blanca del Pozzo Magaña, José L. Pablos Hach, Claudia Calderón Jiménez y Rocío Castrejón Urbina

Instituto Nacional de Pediatría. México, D.F. México.

Introducción y objetivos. Se realizó un estudio retrospectivo, longitudinal, observacional y descriptivo en el Instituto Nacional de Pediatría de la ciudad de México donde se da a conocer la incidencia, el tipo de cardiopatía y la evolución clínica en los pacientes con síndrome de Down (SD) y se compara con otras comunicaciones de la bibliografía.

El SD es una enfermedad que presenta trisomía en el cromosoma 21. La frecuencia de presentación es de uno de cada 650 nacidos vivos. El riesgo de recurrencia es del 1% en la población general. La malformación cardíaca es la mayor causa de mortalidad en los primeros 2 años de la vida.

Pacientes y método. En un lapso de 5 años se diagnosticaron 275 niños con SD. Las variables estudiadas fueron: edad, sexo, manifestaciones clínicas, edad materna, tipo de cardiopatía, diagnósticos por ecocardiograma, cateterismo cardíaco, estudio cromosómico, quirúrgico o autopsia.

Resultados. De los 275 niños, cursaron con cardiopatía 160 (58%). Las cardiopatías que se presentaron con mayor frecuencia fueron la comunicación interauricular (CIA), comunicación interventricular (CIV) y persistencia del ductus arterioso (PDA) (90%); únicamente 14 casos (9%) correspondieron a defectos de la tabicación auriculoventricular, a diferencia de lo observado en otros países. La manifestación clínica más frecuente fue la insuficiencia cardíaca. El 15% de los pacientes ($n = 25$) fallecieron, y las causas más frecuentes fueron el choque séptico y cardiogénico.

Conclusiones. El 58% de los niños con SD de nuestro instituto cursaron con cardiopatía congénita. La presentación de las cardiopatías más frecuentes difiere de la de otros países.

Palabras clave: Síndrome de Down. Cardiopatía congénita. Malformaciones cardíacas.

Heart Malformations in Children With Down Syndrome

Introduction and objectives. A longitudinal, retrospective, observational descriptive study was done at the National Institute of Pediatrics in Mexico City to determine the incidence, type of heart disease and clinical course in patients with Down syndrome (DS), and to compare the findings with data from other countries. Down syndrome is a disease caused by trisomy of chromosome 21. The frequency of presentation is one in 650 live births. Frequency in the general population is about 1%. Cardiac malformation is the main cause of mortality in the first 2 years of life.

Patients and method. In a 5-year period 275 patients (aged neonate to 13 years) were diagnosed with DS. Diagnosis was based on echocardiogram, catheterization, genetics, surgical exploration or necropsy. Age, sex, clinical manifestations, mother's age, type of heart defect were recorded.

Results. Of the 275 children with DS, 160 had congenital heart disease. The most frequent cardiopathies were interauricular septal defect (IASD), interventricular septal defect (IVSD) and patent ductus arteriosus (PDA) (90%). In contrast to the data from other countries, only 14 patients (8%) had atrioventricular septal defect (AVSD). Twenty-five patients died (15%) from sepsis and cardiogenic shock.

Conclusions. At our institute 58% of the children with DS had congenital heart malformation. The most frequent cardiopathies were different from those reported in other countries.

Key words: Down syndrome. Congenital cardiopathy. Cardiac malformation.

Full English text available at: www.revespcardiol.org

Correspondencia: Dr. Jesús de Rubens Figueroa.
Camino a Sta. Teresa 1055. Int. S-09.
Col Héroes de Padierna. CP. 10700, México, DF.
Correo electrónico: derubens@hotmail.com

Recibido el 17 de septiembre de 2002.
Aceptado para su publicación el 29 de mayo de 2003.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Down (SD), descrito en 1866, es una enfermedad que presenta trisomía en el cromosoma 21^{1,2}. El 95% corresponde a trisomías primarias y el 5% a translocaciones y mosaicos (3 y 2%, respectiva-

ABREVIATURAS

SD: síndrome de Down.
CIA: comunicación interauricular.
CIV: comunicación interventricular.
PDA: persistencia del ductus arterioso.
D-AV: defectos de la tabicación atrioventricular.

mente)³. La frecuencia de presentación es de un caso por cada 650 nacidos vivos, aunque varía de acuerdo con la edad materna, y llega a ser uno por cada 30 recién nacidos vivos de madres de 45 años de edad o más^{2,3}. El riesgo de recurrencia es del 1% en la población general⁴.

Las manifestaciones clínicas son floridas y se pueden presentar en todos los sistemas; las más significativas son: capacidad intelectual disminuida, talla baja, cardiopatía y trastornos digestivos y ortopédicos. Sin lugar a dudas, la cardiopatía es la afección principal que denota una buena o mala evolución.

De los pacientes con cardiopatía congénita, el 4-10% se asocia a SD, y el 40-60% de los pacientes con este síndrome presenta cardiopatía congénita. La malformación cardíaca es la mayor causa de mortalidad en los primeros 2 años de la vida^{5,6}. En México, las cardiopatías que se presentan con más frecuencia en los niños con SD son la persistencia del ductus arterioso (PDA), la comunicación interventricular (CIV) y la comunicación interauricular (CIA), a diferencia de lo mencionado en países anglosajones y europeos, donde los defectos de la tabicación atrioventricular (D-AV) son los más comunes (40-70%) y, entre estos, el canal atrioventricular parcial (CIA *ostium primum* con hendidura mitral) es el más frecuente⁵⁻¹⁰.

Conocer la frecuencia y las características anatómicas de las cardiopatías congénitas en el SD, así como sus complicaciones y causas de morbimortalidad, cobra gran importancia para la prevención y mejoría en la calidad de vida, por lo que mencionamos la experiencia de nuestro Instituto. Otros factores que influyen en la supervivencia son la situación socioeconómica, el sexo femenino, el bajo peso al nacer, etc.¹¹ Las principales causas de fallecimiento son la insuficiencia cardíaca, la sepsis y la hipertensión arterial pulmonar; esta última tiene una presentación más temprana en los D-AV y reduce la supervivencia hasta en un 58%¹²⁻¹⁴. Las malformaciones congénitas no cardíacas asociadas más frecuentemente son las del tubo digestivo.

El objetivo principal de este artículo es conocer la incidencia y el tipo de cardiopatía, así como su evolución clínica, en pacientes con SD y compararla con otras comunicaciones de la bibliografía.

PACIENTES Y MÉTODO

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, longitudinal y retrospectivo, entre enero de 1994 y diciembre de 1998¹⁵. Se revisaron 275 expedientes de niños con SD atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría en la ciudad de México, de los cuales 160 presentaron cardiopatía estructural. Se diagnosticaron por ecocardiograma, cateterismo cardíaco, estudio cromosómico, quirúrgico o autopsia. Se excluyeron del estudio los pacientes en los que no se completaron los estudios clínico o genético y/o de la cardiopatía, o los que tuvieran más de 16 años de edad. Se analizaron la edad, el sexo, el lugar de origen, la edad materna, el número de gestación, el tipo de cardiopatía, la frecuencia de presentación, las características clínicas, las anomalías asociadas, el tipo de tratamiento y la evolución.

El análisis estadístico se concretó en la obtención de proporciones y su correspondiente intervalo de confianza del 95% para cada una de las diferentes patologías de los pacientes en estudio; mediante la conocida prueba de la χ^2 se realizó una prueba de homogeneidad de proporciones¹⁶.

Para comparar la hipótesis de igualdad de proporciones de ocurrencia de D-AV, CIV, tetralogía de Fallot, PDA y CIA comunicados en el Hospital de Niños de Boston y un estudio de la comunidad en Atlanta, se realizó la comparación de los casos comunicados en este trabajo mediante la conocida prueba bilateral para la comparación de dos proporciones de poblaciones independientes con el estadístico de prueba Z_c . Para mantener la tasa de error por experimento $\alpha_E = 0,05$ se utilizó el principio de Bonferroni, en el que se dividió α_E entre 2, el número de comparaciones, México frente a Boston y frente a Atlanta, de forma que el error por comparación es $\alpha_C = \alpha_E / 2 = 0,025$ ^{16,17}.

RESULTADOS

De los 275 niños con SD atendidos en nuestro Instituto, 160 presentaron algún tipo de cardiopatía (58%). La media de edad en el momento del diagnóstico cardiológico fue de un año (rango, 0-13 años) y el 74% de los casos fueron menores de un año, con una desviación estándar de 2,0. La relación varones:mujeres fue de 1:1. Los pacientes procedían de 13 estados diferentes de la República Mexicana.

La mayor presentación de SD fue en madres jóvenes entre 16 y 25 años de edad (34%). Un total de 48 casos (30%) fueron producto de la primera gestación.

De los 160 casos, 72 (45%) se diagnosticaron clínicamente. El estudio genético mostró trisomía 21 regular en 70 casos (43%) y 10 translocaciones (6%), de las cuales 5 fueron 14.21, 3 casos 21.21, 2 casos 12.21 y 8 mosaicos (5%).

En el universo de 160 casos, el 74% fueron cardio-

patías aisladas y el 26% asociadas. La cardiopatía que se presentó con mayor frecuencia de forma aislada fue la CIA en 39 casos (24%), y su variedad más común fue el *ostium secundum* (14 casos). La CIV de forma aislada se presentó en 35 casos (22%), y la variedad más frecuente fue la perimembranosa (seis casos aislados y cinco asociados).

La PDA fue la cardiopatía más frecuente asociada a otras cardiopatías (34 casos). La cuarta cardiopatía que se presentó en frecuencia fue el D-AV, con 14 casos en total, que corresponden a un 9%. También se observaron otras tres cardiopatías: doble lesión pulmonar, tetralogía de Fallot y estenosis aórtica. La cardiopatía asociada más frecuente en un 10% fue la PDA con CIA (17 casos), seguida de la CIV con PDA, la D-AV con PDA, la CIV con CIA y otros 4 casos diferentes. La proporción entre las cardiopatías asociadas muestra que las dos primeras asociaciones, CIA + PDA y CIV + PDA, presentan valores superiores a las D-AV + PDA, CIV + CIA y otras.

En total, la PDA se presentó en 67 casos, la CIA en 64, la CIV en 51, los D-AV en 14 y otras en 7 casos (tabla 1).

La expresión clínica más frecuente fue la insuficiencia cardíaca en 53 pacientes (33%). Se presentaron asintomáticos 58 pacientes (36%), con dificultad respiratoria 24 (15%), con cianosis-hipoxia 16 (10%), con soplo cardíaco 7 (4%), uno con disminución de crecimiento y un caso con síndrome colestásico neonatal con D-AV, para un total de 160 casos. En el 50% de las cardiopatías se observó hipertensión arterial pulmonar (80 casos), y la cardiopatía que más se asocia a

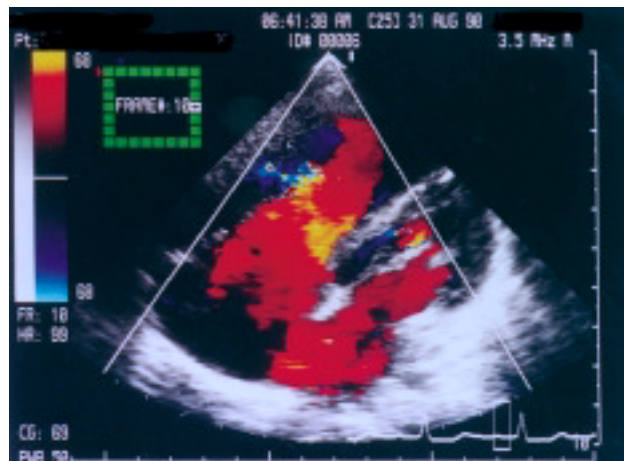


Fig. 1. Imagen en proyección de 4 cámaras donde se observa un gran defecto de continuidad en el tabique interatrial de tipo *ostium secundum*. En el ecocardiograma de color se aprecia con claridad el paso de flujo a través del tabique en uno de nuestros casos de comunicación interauricular.



Fig. 2. Eco-Doppler color, en imagen subcostal de 4 cámaras, donde se observan dos defectos y el paso de flujo a través de los tabiques interatrial tipo *ostium primum* y tabique interventricular del tracto de entrada, en uno de nuestros casos de defectos de la tabicación atrioventricular.

TABLA 1. Frecuencia de cardiopatías en el síndrome de Down

Cardiopatías	Muestra	Proporción	IC del 95%	
			Límite inferior	Límite superior
Aisladas	119	0,74	0,68	0,81
CIA	39	0,24	0,18	0,31
CIV	35	0,22	0,15	0,28
PDA	33	0,21	0,14	0,27
D-AV	9	0,06	0,02	0,09
Otras*	3	0,02	0,00	0,04
Asociadas	41	0,26	0,19	0,32
CIA + PDA	17	0,11	0,06	0,15
CIV + PDA	10	0,06	0,02	0,10
D-AV + PDA	5	0,03	0,00	0,06
CIV + CIA	5	0,03	0,00	0,06
Otras**	4	0,03	0,00	0,05
Total	160			

*Corresponden a DLP (n = 1), TF (n = 1) y EAO (n = 1).

**Corresponden a CIA + EP (n = 1), CIA + SIA (n = 1), PCA + CIA + CIV (n = 1).

CIA: comunicación interauricular; CIV: comunicación interventricular; D-AV: defecto de tabicación atrioventricular; DLP: doble lesión pulmonar; EAO: estenosis aórtica; EP: estenosis pulmonar; PDA: persistencia del ductus arterioso; SIA: subclavia izquierda aberrante; TF: tetralogía de Fallot.

esta complicación fueron los D-AV, a temprana edad, con 8 casos (89%), CIV más PDA en 8 pacientes (80%), PDA en 22 (67%), D-AV con PDA en 3 (60%), los casos de CIA más subclavia izquierda aberrante, PDA más subclavia izquierda aberrante y doble lesión pulmonar (43%), la CIA en 16 (41%), la CIV en 14 (40%), la CIV con CIA en dos (40%) y la PDA con CIA en 4 casos (24%).

El ecocardiograma fue el estudio de mayor utilidad diagnóstica en 121 casos (75%) (figs. 1 y 2).

Las malformaciones extracardíacas asociadas más frecuentes fueron la hernia umbilical en 7 pacientes, seguida de la malformación anorrectal.

El tratamiento inicial fue médico en 131 casos (91%) y quirúrgico en 25 casos (9%). En 10 pacientes

TABLA 2. Comparación entre cardiopatías en el síndrome de Down

Cardiopatía	México (n = 160) ^a				Boston (n = 666) ^b				Atlanta (n = 226) ^c				Roma ^d
	Frecuencia	Proporción	IC del 95%		Frecuencia	Proporción	IC del 95%		Frecuencia	Proporción	IC del 95%		Proporción
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior	
CIA	61	0,38	0,31	0,46	16	0,02	0,01	0,04	18	0,08	0,04	0,11	0,03-0,10
CIV	48	0,30	0,23	0,37	171	0,26	0,22	0,29	79	0,35	0,29	0,41	0,20-0,30
PDA	34	0,21	0,15	0,28	19	0,03	0,02	0,04	16	0,07	0,04	0,10	0,03-0,10
D-AV	14	0,09	0,04	0,13	328	0,49	0,45	0,53	102	0,45	0,39	0,52	0,50-0,60
Completo	12				262								
Parcial	2				51								
Otros							15						
TF	1	0,01	-0,01	0,02	68	0,10	0,08	0,13	9	0,04	0,01	0,07	0,05-0,10
DCSVD					6		0,01	0,00	0,02				
CoAo					5		0,01	0,00	0,01				
Otros	2	0,01	0,00	0,03	53	0,08	0,06	0,10	2	0,01	0,00	0,02	

^aInstituto Nacional de Pediatría. Estudio de 5 años. ^bHospital de niños de Boston. Estudio de 15 años. ^cCondado de Atlanta. ^dHospital Bambino Gesù.

CIA: comunicación interatrial; CIV: comunicación interventricular; CoAo: coartación de aorta; D-AV: defecto atrioventricular; DCSVD: doble cámara de salida del ventrículo derecho; PDA: persistencia del ductus arterioso; TF: tetralogía de Fallot.

se realizó cierre del ductus arterioso.

Fallecieron 25 pacientes (15%). Las principales causas de mortalidad fueron el choque séptico y el choque cardiogénico (12 y 10 pacientes, respectivamente). Se realizó autopsia en dos casos, en la que se confirmó el diagnóstico clínico de CIV con PDA en un paciente que murió de bronconeumonía, y un caso de D-AV completo, aislado, que falleció por choque séptico.

DISCUSIÓN

La frecuencia de cardiopatía congénita en el SD en nuestro Instituto es elevada, aunque en el rango esperado (58%) coincide con la mencionada en la bibliografía mundial (40-60%). Esto es debido a que el estudio se realizó en un centro de referencia del país.

El SD se presenta asociado a edades maternas extremas de la vida; en nuestro análisis fue más frecuente en madres jóvenes debido a que en nuestro hospital se aceptan para su ingreso a un mayor número de madres jóvenes y primigestas para estudio y consejo genético.

La mayoría de nuestros pacientes fueron diagnosticados de cardiopatía en el primer año de vida (74%), a pesar de no ser un hospital de maternidad.

No todos los niños con SD fueron diagnosticados con estudio citogenético (72 casos), ya que el diagnóstico es clínico y en este Instituto se realiza solamente en los hijos de madres jóvenes, en los primogénitos o en algún familiar con la misma patología.

La CIA, la CIV y la PDA representan el 90% de las cardiopatías en este síndrome. La cardiopatía que se presentó con más frecuencia fue la PDA, sumando las aisladas con las asociadas. La CIA fue la cardiopatía aislada más frecuente (33% del total) y el tipo de mayor frecuencia el *ostium secundum*. La CIV se presentó en 29% del total y el tipo más frecuente fue la peri-

membranosa. Los D-AV ocupan en nuestra serie únicamente el 9% de las cardiopatías en el SD, a diferencia de otros hospitales de España, Reino Unido, Países Bajos y Estados Unidos (tabla 1). Las CIV, CIA y PDA son afecciones muy diferentes de los D-AV en su embriología y anatomía^{8,18,19}. Nuestra alta incidencia de PDA no se manifiesta en otros países, pues es la cuarta cardiopatía en frecuencia para otros hospitales de Europa y Norteamérica^{14,20-22}. La tabla 2 nos permite comparar la frecuencia de presentación de las cardiopatías en este síndrome en diferentes lugares de los Estados Unidos y Europa (Italia), así como con nuestra casuística.

En cuanto a la CIA, se aprecia que México, Boston, Atlanta y Roma comunican valores diferentes: mientras que en México se presenta en un 0,38, en Boston, Atlanta y Roma aparece en un 0,02, 0,08 y 0,03-0,10, respectivamente. Para la CIV se aprecia que México, Boston, Atlanta y Roma comunican valores similares, del 20-35%. En la PDA se observa el mismo patrón de valores de semejanza entre lugares: Boston, Atlanta y Roma con 0,03-0,10, mientras que en México se presenta una proporción hasta seis veces mayor. Para los D-AV, Boston y Atlanta presentan valores similares, entre 0,45 y 0,49, mientras que en Roma se observa un intervalo mayor (0,50-0,60); cabe destacar que en nuestro estudio se presentan valores de 0,09, muy inferiores a todos los anteriores. Llama la atención la misma proporción de cardiopatías en Boston y Roma. En Boston, Atlanta y Roma, las dos cardiopatías más frecuentes son los D-AV y la CIV; en cambio, en el Instituto Nacional de Pediatría son la CIA y CIV. La tetralogía de Fallot es poco frecuente en México y Atlanta, a diferencia de Boston, donde se presenta en una mayor proporción (tabla 2).

La tabla 3 confirma lo establecido en la tabla 2:

TABLA 3. Comparación de las proporciones de las cardiopatías del síndrome de Down en México

Cardiopatía	México (n = 160)**	Boston (n = 666)	p < 0,0125	Atlanta (n = 226)	p < 0,0125
CIA	0,38	0,02	*	0,08	*
CIV	0,30	0,26		0,35	
PDA	0,21	0,03	*	0,07	*
D-AV	0,09	0,49	*	0,45	*
TF	0,01	0,10	*	0,04	*

*Las comparaciones diferentes fueron altamente significativas, $p < 0,0125$.

**Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.

CIA: comunicación interauricular; CIV: comunicación atrioventricular; D-AV: defecto atrioventricular; PDA: persistencia del ductus arterioso; TF: tetralogía de Fallot.

México muestra ser diferente de Boston y Atlanta para todos los tipos de cardiopatía ($p < 0,125$) con excepción de la CIV, en la que no se detectan diferencias significativas con los hospitales de referencia de los Estados Unidos.

El determinante teratogénico que detiene la adecuada formación de los cojinetes endocárdicos (D-AV) en el SD no existe en México y otros países de América Latina. Aún no tenemos una explicación clara para este fenómeno; la influencia genética, los mecanismos específicos embriológicos y características celulares pueden determinar el tipo de malformación cardíaca⁷. Sin embargo, los factores étnicos y geográficos deben influir de 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, donde los bajos niveles de oxígeno predisponen a mayor presentación de la PDA⁵. De 67 cardiopatías que cursaron con PDA, 54 provienen del Estado de México y D.F., que son lugares geográficos altos, por encima de los 2.400 m sobre el nivel del mar.

Las cardiopatías congénitas asociadas a anomalías extracardíacas (síndromes cromosómicos) tienen una mayor mortalidad. Ahora bien, si las cardiopatías asociadas son de cortocircuitos de izquierda a derecha (como la mayoría de nuestros casos), el pronóstico de mortalidad es menor que si se asociaran a D-AV, aunado al aumento de presión pulmonar de esta última cardiopatía (de alta mortalidad)²³. Por ello, contamos con un mejor pronóstico en la mortalidad del SD por causa cardíaca que en otros países.

Los defectos cardíacos congénitos en el SD reducen la supervivencia de este síndrome en un 72%. La CIA y la CIV tienen una mejor supervivencia en fases tempranas, a diferencia de los D-AV, que son de peor pronóstico en un 58% por requerir una corrección completa antes de los 6 meses de edad, porque pueden quedar lesiones residuales (la más frecuente es la insuficiencia mitral) y por la alta incidencia de hipertensión arterial pulmonar (89%)^{14,24}. Tiene un buen pronóstico en los pacientes que requieren corrección quirúrgica en los que el tratamiento se lleva a cabo en forma temprana, ya que los niños con SD y cardiopatía

tienden a aumentar la resistencia vascular pulmonar y desarrollar un importante daño vascular pulmonar en etapas tempranas de la vida²⁵.

La evolución y el tratamiento médico o quirúrgico de las cardiopatías con SD que se presentan en nuestro Instituto tienen mejor pronóstico, siempre y cuando se detecten de forma temprana para evitar la hipertensión arterial pulmonar, que es una complicación frecuente de estas cardiopatías (se observa en el 50% de nuestros casos)²⁶⁻²⁸.

Las malformaciones extracardíacas más frecuentes en nuestro estudio fueron las del tubo digestivo, al igual que en la bibliografía universal del SD^{2,3}.

El tratamiento quirúrgico inmediato no es tan frecuente como en otros países¹¹ debido a que nuestra alta incidencia de CIV y CIA hace que el tratamiento inicial sea médico; por ello, nuestra supervivencia a corto plazo del 85%.

Por último, es conveniente mencionar la importancia de que las personas encargadas de la salud y del manejo de los niños con SD y sus cardiopatías tengan conocimiento de los factores de mala evolución clínica, para realizar un diagnóstico temprano y llevar a cabo el tratamiento médico o la cirugía cardíaca lo antes posible. Este es el objetivo fundamental y el que permite a los niños con SD llevar la vida digna y de mejor calidad que merecen²⁹.

CONCLUSIONES

La frecuencia de presentación de cardiopatía congénita en el SD es alta (del 58% en nuestro Instituto), lo que coincide con lo mencionado en la bibliografía (40-60%).

La PDA, la CIA y la CIV representan el 90% de nuestras cardiopatías, a diferencia de otras publicaciones^{6,10,12,18,19,22,26}.

La cardiopatía aislada que se presentó con más frecuencia fue la CIA (24%), y la aislada y asociada a otras cardiopatías fue la PDA (42%).

Los D-AV representaron el 9% de los casos, a diferencia de otros países.

La hipertensión arterial pulmonar es una complicación frecuente (50%). Su mayor presentación fue en los D-AV (89%).

Las principales causas de mortalidad fueron choque séptico y cardiogénico.

Es conveniente realizar el diagnóstico y tratamiento de la cardiopatía de forma temprana para mejorar la calidad de vida de todos los niños con SD.

BIBLIOGRAFÍA

1. Down JL. Observations on an ethnic classification of idiots. *Clinical Lecture Reports*. London Hosp 1866;3:259-9.
2. Gallart CA, editor. *Esquemas clínico visuales en pediatría*. Barcelona: Ed. Mosby, Scheramex, 1996; p. 102-3.
3. Jones KL. *Smith's recognizable patterns of human malformation*. 5th ed. Philadelphia: Saunders, 1997; p. 8-13.
4. Gorlin RJ, Cohen MM, Levin SL. *Syndromes of the head and neck*. 3rd ed. New York: Oxford University Press, 1990; p. 33-40.
5. Rodríguez LH, Reyes JN. Cardiopatías congénitas en el síndrome de Down. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1984;41:622-5.
6. Stoll C, Alembik Y, Dott B, Roth MP. Study of Down syndrome in 238,942 consecutive births. *Ann Genet* 1998;41:44-51.
7. Ferencz CH, Neill C, Boughman J, Rubin J, Brenner J, Perry L. Congenital cardiovascular malformations associated with chromosome abnormalities: an epidemiologic study. *J Pediatr* 1989; 114:79-86.
8. Park SC, Mathews AR, Zuberbuhler RJ, Rowe RD, Neches WH, Cora CL. Down syndrome with congenital heart malformation. *Am J Dis Child* 1977;131:29-33.
9. Marino B, Papa M, Guccione P, Corno A, Morasini M, Calabaro R. Ventricular septal defect in Down syndrome with congenital heart malformation. *Am J Dis Child* 1990;144:544-5.
10. Masrino B, Corno A, Guccione P, Marceletti C. Ventricular septal defect and Down's syndrome. *Lancet* 1991;337:245-6.
11. Leonard S, Bower C, Perrerson B, Leonard H. Survival of infants born with Down's syndrome: 1980-96. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2000;14:163-71.
12. Clapp S, Perry BL, Farooki ZQ, Jackson WL, Karpawich PP, Hakimi H, et al. Down's syndrome, complete atrioventricular canal and pulmonary vascular obstructive disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;100:115-21.
13. Scriver CH R, Beaudet AL, Sly WS, Valle D. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. Vol I. 7th ed. New York: McGraw Hill, 1995; p. 749-94.
14. Hayes C, Johnson Z, Thornton L, Fogarty J, Lyons R, O'Connor M, et al. Ten year survival of Down syndrome births. *Int J Epidemiol* 1997;4:822-21.
15. Sosa de Martínez, Pablos JLH, Santos DA. Guía para elaborar el protocolo de investigación II. Clasificación del protocolo de investigación. *Acta Pediatr Mex* 1994;15:139-45.
16. Fisher LD, van Belle G. *Biotatistics: a methodology for the health science*. New York: John Wiley and Sons Inc., 1993; p. 596-629.
17. Kuehl RO. *Diseño de experimentos. Principios estadísticos para el diseño y análisis de investigación*. 2.ª ed. México: Ed Thompson-Learning, 2001; p. 94-7.
18. Marino B, Vairo U, Corno A, Nava S, Guccione P, Calabro R, et al. Atrioventricular canal in Down syndrome. *Am J Dis Child* 1990; 144:1120-2.
19. Evans PR. Cardiac anomalies in mongolism. *Br Heart J* 1950;12:258-62.
20. Lacro RV. *Dismorfología*. En: Nadas FDY. *Cardiología pediátrica*. 1.ª ed. Madrid: Ed. Mosby, 1997; p. 46-7.
21. Marino B, De Zorzi A, Santoro G. *Síndrome de Down*. En: Marino B, Dallapiccola B, Mastroiacoro P, editori. *Cardiopatie congenite e sindromi Genitiche*. Milano: McGraw-Hill, 1995; p. 39-49.
22. Freeman SB, Taft LF, Dooley KJ, Allran K, Sherman SL, Hassold TJ, et al. Population-based study of congenital heart defects in Down syndrome. *Am J Med Genet* 1998;80:213-7.
23. Guía JM, Bosch V, Castro FJ, Téllez C, Mercader B, Gracián M. Factores influyentes en la evolución de la mortalidad de las cardiopatías congénitas. Estudio sobre 1.216 niños en la Comunidad Autónoma de Murcia (1978-1990). *Rev Esp Cardiol* 2001;54:299-306.
24. Maroto CM, Enríquez de Salamanca F, Herráiz IS, Zabala JA. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en las cardiopatías congénitas más frecuentes. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:67-82.
25. Ping T, Jerome K. The pulmonary vascular bed in children with Down syndrome. *J Pediatr* 1975;86:533-8.
26. 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;104:945-53.
27. Di Carlo DC, Marino B. Atrioventricular canal with Down syndrome or normal chromosomes: distinct prognosis with surgical management? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107:1368-9.
28. Baciewicz FA, Melvin WS, Bssilius D, Davis JT. Congenital heart disease in Down's syndrome patients: a decade of surgical experience. *Thorac Cardiovasc Surg* 1989;37:369-71.
29. Garduño AE, Zavala MG. La atención que requieren los niños con síndrome de Down. *Acta Pediatr Mex* 1998;19:200-2.