

PREVALENCIA DE LAS CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS EN RECIÉN NACIDOS CON SÍNDROME DE DOWN EN UNA MATERNIDAD DE LA CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES

Dra. Chernovetzky Graciela,^a Dra. Oppizzi María Yamila,^b Dr. Címbaro Canella Raúl^c

RESUMEN

El Síndrome de Down (SD) o trisomía 21 es la aberración cromosómica más frecuente en el ser humano con una incidencia en la literatura entre 1/600 y 1/1000 recién nacidos (RN) vivos. Las cardiopatías congénitas son la principal causa de muerte durante los primeros dos años de vida.

OBJETIVO: Describir la prevalencia y frecuencia relativa de las Cardiopatías congénitas (CC) más frecuentes detectadas en RN vivos con SD nacidos en el Hospital Materno- Infantil “Ramón Sardá” (HMIRS), Ciudad de Buenos Aires, República Argentina.

MÉTODOS: Estudio retrospectivo transversal de la prevalencia de CC en RN con SD entre 1998/ 2014.

RESULTADOS: De los 288 niños con SD, 115 presentaron una malformación cardíaca asociada (39,93%). La Comunicación Interventricular (CIV) fue la más frecuente (61,74%), seguida por Defecto del Septum Aurículo-Ventricular (15,65%), Comunicación Interauricular (13,04%), Estenosis Pulmonar y Tetralogía de Fallot. La principal manifestación clínica fue la insuficiencia cardíaca (21,52%). Se presentaron asintomáticos 78,47% niños, recibieron tratamiento médico 20,83% y quirúrgico 12,85%.

^a: Cardióloga Infantil. Coordinadora de Cardiología Perinatal

^b Cardióloga Infantil.

^c Epidemiología e Investigación.

Sector Cardiología. División Neonatología. Hospital Materno Infantil Ramón Sardá. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. República Argentina.

Esteban de Luca (1246) Buenos Aires. República Argentina.

Dirección para la correspondencia: gchernovetzky@yahoo.com.ar

Institución y fecha de realización: Hospital Materno Infantil Ramón Sardá, 2016.

Siguen en control 40 niños, en otros centros 32, alta 115, fallecieron 18, se desconocen datos 86.

La prevalencia de SD fue mayor entre los 34 y 45 años de edad materna (11,6/1000 vs 1,3/1000) OR 8,92 IC95% (6,87-11,6) $p < 0,001$.

CONCLUSIONES: Es el primer estudio epidemiológico de 17 años sobre la prevalencia y frecuencia relativa de las cardiopatías congénitas en RN con SD en la Argentina.

Confirma lo descripto en la literatura sobre la relación del SD con la edad materna y la diferente distribución geográfica de las cardiopatías congénitas estructurales.

PALABRAS CLAVES: Síndrome de Down; Cardiopatías congénitas; Recién Nacido.

ABSTRACT

Down Syndrome (DS) is the most common chromosomal aberration in humans with an incidence in the literature between 1/600 and 1/1000 newborns live. Congenital heart disease (CHD) is the leading cause of death during the first two years of life.

OBJECTIVE: To describe the prevalence and relative frequency of the most common CHD detected in the newborns live with DS born in the "Ramón Sardá" Children Maternity Hospital, Buenos Aires city, Argentina

Methods: Transversal retrospective study of the prevalence of DS with CHD of newborn between 1998/2014.

RESULTS: Of the 288 children with DS, 115 had an associated cardiac malformation (39.93%): Ventricular Septal Defect (61.74%), Atrioventricular Septal Defect (15.65%), Atrial Septal Defect (13.04%), Pulmonary Stenosis and Tetralogy of Fallot.

The main clinical manifestation was heart failure (21.52%).

78.47% children were asymptomatic, 20,83% received initial medical and 12.85% surgical treatment.

In control 40 children, in other centers 32, discharged 115, died 18, never come back 86.

The prevalence of DS was higher among mothers aged between 34 and 45 years than among the younger (11.6 / 1000 vs 1.3 / 1000) OR 8.92 CI 95% (6.87 to 11.6) $p < 0.001$.

CONCLUSIONS: This is the first epidemiological study on the prevalence and relative frequency of congenital heart disease in newborn with DS, over 17 years, in Argentina. It confirms the description in the literature on the relationship of DS with maternal age and the different geographical distribution of structural congenital heart disease.

KEYWORDS: Down syndrome; heart defects, congenital; newborn.

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Down (SD) o trisomía 21 es la aberración cromosómica más frecuente en el ser humano con una incidencia en la literatura entre 1/600 y 1/1000 RN vivos, una relación estimada varón/mujer de 1,5/1 sin haberse demostrado diferencias por raza.

Se desconoce con precisión cuándo fue la primera aparición de un individuo con signos característicos del Síndrome de Down.

En 1866 el **Dr. John Langdon Haydon Down** (1828-1896), publicó el artículo “Observaciones de un grupo étnico de idiotas” (1) sobre un grupo especial de pacientes con características físicas muy semejantes. Como creyó que esta entidad era un retroceso hacia un tipo racial primitivo, poco evolucionado, con cierto aspecto oriental en los niños afectados, Down bautizó a esa entidad con el nombre de “Idiocia Mongólica”.

En 1909 el doctor G. E. Shuttleworth enfatizó como factor de riesgo, la edad materna cercana al climaterio durante la gestación (1).

En 1959, Lejeune publicó “Les chromosomes humains en culture de tissus” y reportó la presencia de 47 cromosomas en vez de 46 en los niños con SD que fue considerado como el nacimiento de la citogenética clínica (2).

En 1961 un grupo de científicos, decidió cambiar los términos de mongol, mongólico y mongolismo por el de Síndrome de Down (1).

Desde su inicio, la incidencia de SD fue creciendo debido al incremento de la edad de la mujer gestante y al diagnóstico prenatal de SD. Existe una relación positiva entre la edad de la madre y la incidencia del síndrome.

Los rasgos físicos propios del síndrome permiten el diagnóstico clínico (3).

Cráneo microbraquicefálico, cara redonda y aplanada, oblicuidad de las hendiduras palpebrales hacia arriba y afuera (desviación mongoloidea), macroglosia, dientes pequeños, mal alineados, nariz ancha, pequeña y deprimida, orejas pequeñas, de implantación normal o baja, cabello fino y poco abundante, cuello habitualmente corto

y ancho, piel posterior muy redundante en los recién nacidos y lactantes pequeños, abdomen flácido e hipotónico. Pueden tener hernia umbilical y visceromegalias como hepato y esplenomegalia, altura inferior a la media, cierta tendencia a la obesidad.

La hipotonía muscular es un signo constante en este síndrome, muy evidente en los recién nacidos y lactantes, así como la hiperlaxitud articular.

Las alteraciones de manos y pies son de gran valor diagnóstico. Las manos son pequeñas, con los dedos cortos y anchos y en la palma es muy frecuente un pliegue único transversal, el surco simiano. En los pies, hay aumento de la separación entre el primero y el segundo dedo.

Los varones pueden tener criptorquidia con testículos pequeños, escroto y pene hipoplásico; en las niñas, el clítoris tiende a estar agrandado.

La libido en los varones está disminuida y el semen posee un número reducido de espermatozoides incapaces de engendrar. Las mujeres tienen menarca, mayor apetencia sexual y pueden dar a luz un hijo.

La presunción clínica diagnóstica es luego confirmada con el estudio cromosómico.

El análisis del cariotipo permite identificar tres tipos de aberraciones cromosómicas en este síndrome: la trisomía 21 libre (95%), la translocación (3-4%) y el mosaico trisómico (1-2%).

El SD es una de las enfermedades más estudiadas desde el punto de vista bioquímico. La hiperuricemia es una alteración constante y padecen leucemia con mayor frecuencia que la población general; además tienen una alta prevalencia de malformaciones asociadas como por ejemplo desórdenes tiroideos, anomalías urinarias, del tracto digestivo y de las vías respiratorias.

El retraso mental está presente en el 100 % de los pacientes y es de grado variable

Las malformaciones congénitas del aparato cardiovascular se presentan entre un 40 a 60% en los niños con SD. Son la principal causa de morbimortalidad en los dos primeros años de vida y condicionan el pronóstico a largo plazo (4), (5),(6),(7).

Las cardiopatías más frecuentemente halladas son: los Defectos del Septum Aurículo-Ventricular (DSAV), la Comunicación Interventricular (CIV), la Comunicación Interauricular (CIA), el Ductus Arterioso Permeable (DAP), la Tetralogía de Fallot y la Estenosis Pulmonar (EP).

La prevalencia de cada una de ellas varía según la región geográfica (8), (5). En EEUU y Europa, el DSAV es la CC más frecuente; en cambio en Asia y en América Latina lo son la CIV aislada, el DAP y la CIA tipo Ostium Secundum (4),(5), (9).

A excepción de la Tetralogía de Fallot que cursa con hipoflujo pulmonar y de las lesiones obstructivas izquierdas, las CC más frecuentes en los niños con SD se manifiestan con hiperflujo pulmonar. Si la presión pulmonar desciende rápidamente, la descompensación hemodinámica puede ser precoz y presentar insuficiencia cardíaca en los primeros días de vida, requiriendo tratamiento farmacológico. Los lactantes con cardiopatía e insuficiencia cardíaca, presentan neumopatías a repetición y por lo tanto una curva pondoestatural estacionaria con desnutrición severa (5) e hipertensión pulmonar secundaria al hiperflujo. Si la presión pulmonar no desciende rápidamente, la descompensación se producirá más tardíamente durante el 1º mes de vida. Por el contrario, si presentan además anomalías estructurales pulmonares precoces por alteración de la microvasculatura pulmonar pueden no descompensarse y llevar a la hipertensión pulmonar primaria con evolución hacia el Síndrome de Eisenmenger (hipertensión pulmonar irreversible e incompatible con la vida). Esto mismo puede ocurrir si la reparación quirúrgica no se realiza precozmente por hipertensión pulmonar secundaria al hiperflujo. Es por esta razón que los trabajos publicados demuestran la importancia de un diagnóstico clínico precoz ya que mejora significativamente la expectativa de vida de estos niños especialmente en aquéllos que presentan DSAV ya que permite programar la cirugía correctora antes de los 6 meses de edad (5).

El objetivo de este trabajo es describir la prevalencia y frecuencia relativa de las Cardiopatías Congénitas más frecuentes detectadas en los Recién Nacidos vivos con Síndrome de Down en una Maternidad Pública de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, y confirmar lo descripto en la literatura sobre la relación del SD con la edad

materna y la diferencia en la distribución geográfica de las cardiopatías congénitas estructurales.

MATERIAL Y MÉTODOS

Es un estudio retrospectivo transversal de la prevalencia de CC registradas en las historias clínicas de los RN vivos con SD en el Hospital Materno Infantil Ramón Sardá con evaluación clínica y ecocardiográfica, durante un período de 17 años, desde el 1° de enero de 1998 hasta el 31 de diciembre del 2014. Todos los casos se incluyeron en una base de datos computarizada. Se excluyeron los mortinatos por carecer de datos anatomopatológicos suficientes. Se definieron las CC como todo defecto estructural del corazón, no funcional, referido en la historia clínica.

Se analizaron las siguientes variables: edad gestacional (EG), Peso de Nacimiento (PN), sexo, edad materna y paterna, tipo de cardiopatía, características clínicas, tratamiento instituido y evolución.

La prevalencia de SD en el total de RN vivos del HMIRS se dedujo del total de casos con SD registrados en el Sector de Cardiología Infantil sobre el total de nacidos vivos en el período 1998/2014. La prevalencia de Cardiopatías Congénitas se dedujo del total de CC en niños con SD referidos al total de RN con SD. La frecuencia relativa de las CC se calculó como el porcentaje de cada tipo de Cardiopatía que presentaron los niños nacidos con SD referido al total de los RN vivos con SD en el hospital.

El Ecocardiograma Doppler Color fue el estudio utilizado como método diagnóstico en todos los pacientes, tuvieran o no presunción de cardiopatía, en las primeras 72 hs. de vida o previo al alta hospitalaria.

Los datos categóricos se presentaron en valores absolutos y relativos. Se realizó un corte de edad materna para el análisis dicotómico del riesgo de presentar un niño con SD mediante prueba de chi cuadrado. Se consideró estadísticamente significativo aquel valor de $p < 0,05$. El análisis de los datos se realizó con el software SPSS versión 17.

RESULTADOS

En el período estudiado nacieron vivos en el HMIRS 111.149 niños de los cuales 288 fueron portadores de SD (1,04/400 RN vivos) (Tabla 1).

Tabla 1: Tasa de incidencia de niños con síndrome de Down en recién nacidos vivos por año (1998-2014).

AÑO	CASOS	NACIDOS VIVOS	INCIDENCIA/1000 NACIDOS VIVOS
1998	7	5950	1,18
1999	4	5997	0,67
2000	15	6278	2,39
2001	15	5924	2,53
2002	23	6631	3,47
2003	19	6472	2,94
2004	20	7036	2,84
2005	18	7084	2,54
2006	19	7222	2,63
2007	10	6504	1,54
2008	22	6825	3,22
2009	21	7324	2,87
2010	18	7432	2,42
2011	18	6613	2,72
2012	12	6454	1,86
2013	14	6233	2,25
2014	11	5908	1,86

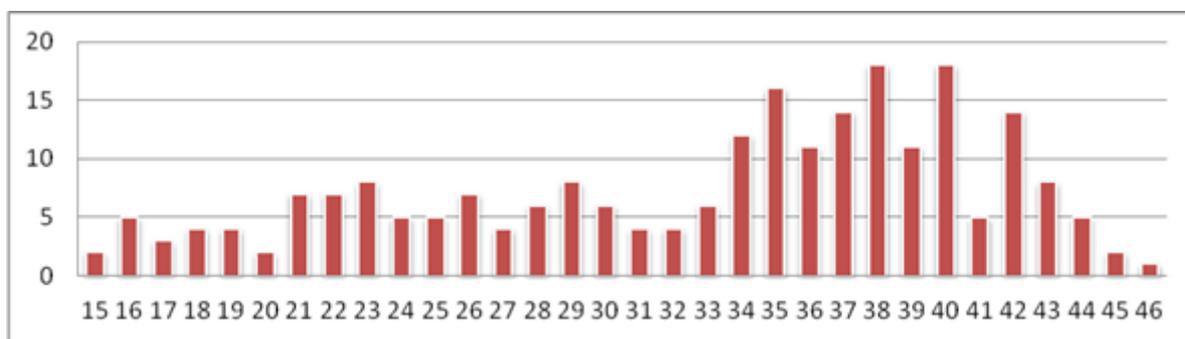
Fuente: elaboración propia

Todos fueron diagnosticados en las primeras 72 horas de vida previas al alta hospitalaria. 246 de 288 (85,42%) fueron RN de término (EG \geq a 37s) y 42 de 288 (13,88%) fueron Prematuros (EG < 37s). El PN de los RN varió entre 630g y 4440g.

Presentaron un leve predominio del sexo masculino (51,42%).

Con respecto a la edad materna la edad mínima al nacimiento de un hijo con SD fue de 15 años y máxima de 50 con una mayor prevalencia de SD entre los 34 y 45 años (11,6/1000 vs 1,3/1000) OR 8,92 IC 95% (6,97-11,6) p <0,001 (gráfico 1).

Gráfico 1: Niños con síndrome de Down por edad materna.



Fuente: elaboración propia

Para la edad paterna, la edad mínima fue de 15 años y máxima de 63.

El 4% fueron hijos de madres menores de 18 años y el 2% de padres menores de 18 años.

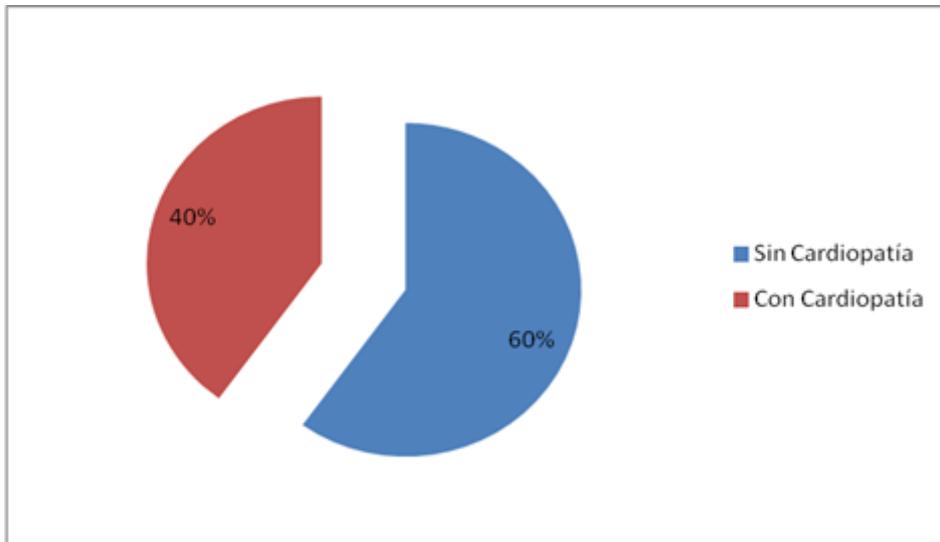
La prevalencia de CC estructurales en los niños con SD fue de 115/288 (39,93%)

(gráfico 2).

La cardiopatía estructural que se presentó con mayor frecuencia fue la CIV en 72 casos (61,74%); 54 en forma aislada y 8 asociada a otras cardiopatías estructurales (6 a CIA y 2 a EP). Le siguen el DSAV: 18/115 (15,65%), la CIA variedad Ostium Secundum: 15/115 (13,04%) y en menor frecuencia la EP y el Síndrome de Fallot (gráfico 3).

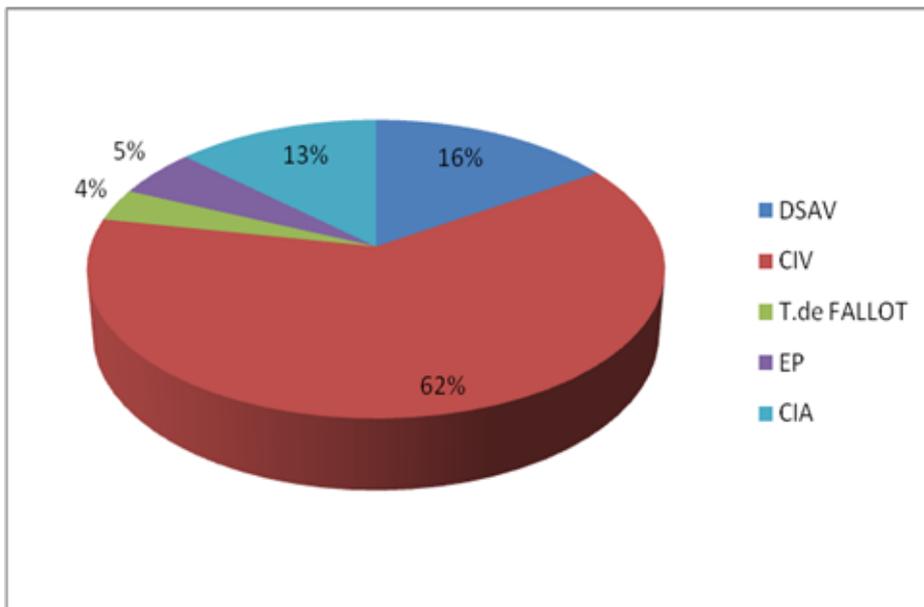
La asociación de DAP y FOP, con y sin otra cardiopatía estructural fue la más frecuente por ser niños evaluados en los primeros días de vida.

Gráfico 2: Prevalencia de cardiopatías congénitas en niños con Síndrome de Down.



Fuente: elaboración propia

Gráfico 3: Distribución de los diferentes tipos de Cardiopatías Congénitas.



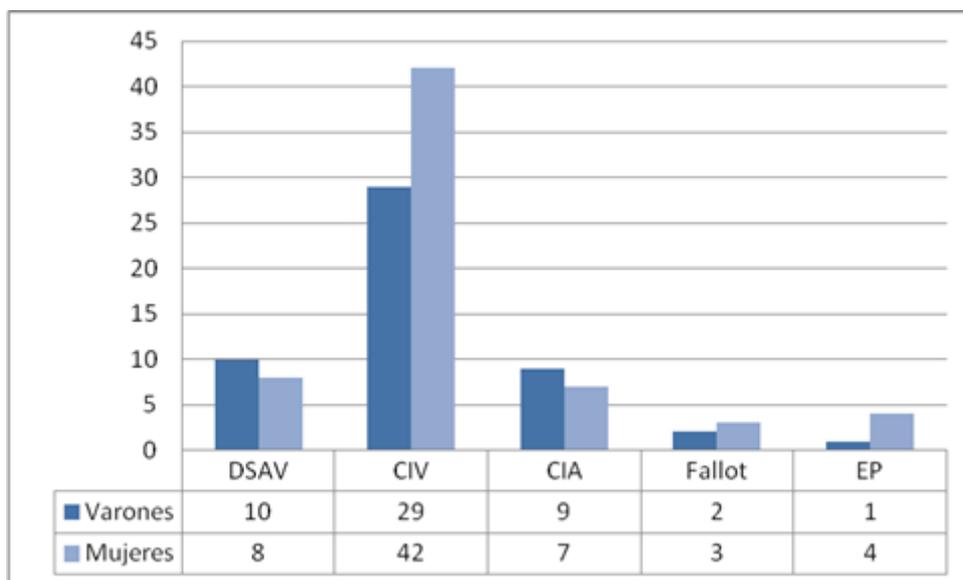
Fuente: elaboración propia.

Nota: DSAV(Defecto del Septum Aurículo-Ventricular; CIV(Comunicación Interventricular); CIA(Comunicación Interauricular); T.de Fallot (Tetralogía de Fallot); EP (Estenosis Pulmonar)

En la primera evaluación cardiológica y ecocardiográfica presentaron DAP 164 niños: 119 sin cardiopatía asociada y 45 asociado a otras CC.

Si bien en nuestra población las cardiopatías estructurales fueron en total más frecuentes en las mujeres que en los varones (especialmente CIV, Fallot y EP), en el análisis no se hallaron diferencias estadísticamente significativas (gráfico 4).

Gráfico 4: Cardiopatías Congénitas distribuidas por sexo: Varones: 51; Mujeres: 63



Fuente: elaboración propia

La manifestación clínica más frecuente fue la insuficiencia cardíaca en 62 pacientes (21,52%) y cursaron con hipertensión pulmonar 92 (31,94%), probablemente por ser evaluados en las primeras 72 horas de vida.

Se presentaron asintomáticos 226 (78,47%).

Recibieron tratamiento farmacológico inicial 60 niños (20,83%): 32 con CIV, 12 con DSAV, 4 con CIA y 12 con DAP y FOP sin otra cardiopatía.

De los datos conocidos se operaron en total 37 niños (12,85%): 24 cirugías correctoras, 5 cerclajes, y 8 ligaduras de DAP.

Siguen en control en nuestro Hospital 40 niños, 115 fueron dados de alta, 32 se controlan en otros centros de salud, fallecieron 18 y en 86 se desconocen datos.

De los datos conocidos, fallecieron 18 de los cuáles 14 tenían CC (quirúrgicas 7 y con IC 9).

DISCUSIÓN

La incidencia publicada en la literatura de niños nacidos con SD en la población general (1/600 - 1/1000) es menor que la registrada por nosotros en estos 17 años (1/400) posiblemente por ser la Maternidad Sardá centro de derivación de los embarazos de alto riesgo de todo el país y contar además con un Programa Multidisciplinario de Atención y Seguimiento del Niño con SD.

La prevalencia de CC en estos niños fue del 39,93% similar a lo ya publicado (40-60%)

Existe una gran divergencia sobre cuál es la CC de mayor prevalencia en el SD. De acuerdo a los trabajos publicados, varía según la región geográfica (8), (5).

Estudios epidemiológicos realizados en EEUU y Europa sugieren que los defectos del septum aurículo-ventricular son las CC más frecuentemente halladas afectando a más del 60% de los niños con SD.

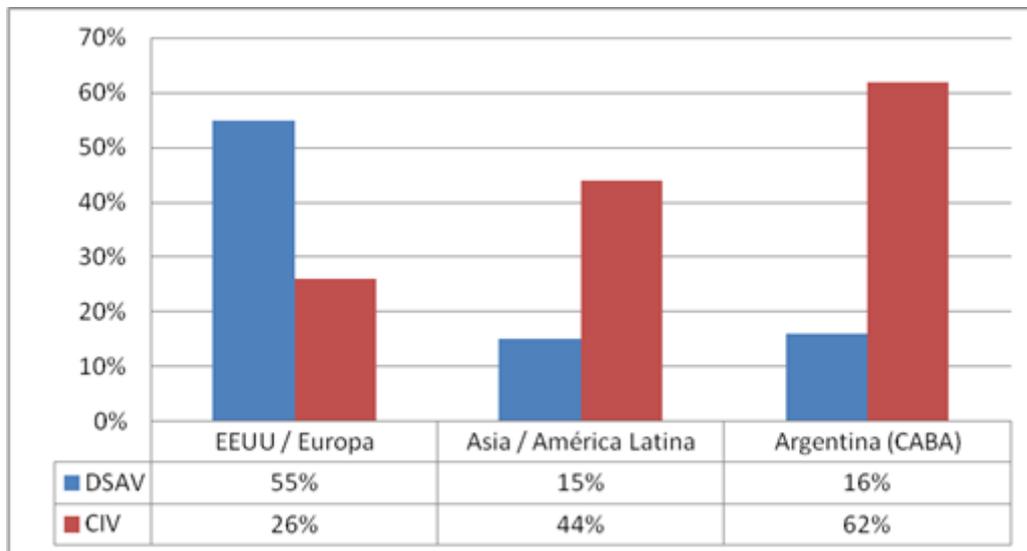
En cambio en Asia y en América Latina lo son la CIV aislada, el DAP y la CIA tipo Ostium Secundum en el 40% de los niños sindrómicos (4), (5),(9) a excepción de los trabajos realizados en Jamaica (10) y Chile (6) (mayor porcentaje de DSAV).

En nuestro grupo de pacientes la CIV fue la patología estructural más frecuente (61,74%), seguida de los DSAV (15,65%) y de la CIA tipo Ostium Secundum (13,04%) (gráfico 5).

El DAP y el FOP fueron las patologías funcionales aisladas o asociadas más frecuentes probablemente por la evaluación ecocardiográfica precoz por su condición de Down.

Dado que las CC representan la principal causa de morbi-mortalidad en los primeros dos años de vida, es fundamental la evaluación cardiológica precoz, si es posible previo al alta hospitalaria.

Gráfico 5: Distribución geográfica de DSAV y CIV por regiones.



Fuente: elaboración propia.

Nota: DSAV (defectos del septum interventricular) CIV(comunicación interventricular)

Los RN sin cardiopatía con Hipertensión Pulmonar Persistente (HPP) en el período neonatal y Síndrome de Dificultad Respiratoria con o sin hipoxia, aunque la HPP se haya resuelto en las primeras semanas de vida deben seguir siendo controlados hasta que la presión pulmonar se normalice.

Como un primer examen clínico normal no descarta la presencia de CC severa por la persistencia de Hipertensión Pulmonar (HPPN), es indispensable la realización de un Ecocardiograma Doppler Color precoz para su detección inmediata (11) y para el diagnóstico de aquellas cardiopatías con resolución espontánea en el primer mes de vida. Es por esta razón que todos nuestros pacientes son evaluados en las primeras 72 hs. de vida clínicamente y con Ecocardiograma Doppler Color.

Los defectos cardíacos congénitos en el SD reducen la supervivencia de estos niños en un 72%. La CIA y la CIV tienen mejor sobrevida en fases tempranas, a diferencia de los DSAV, que son de peor pronóstico por la presencia de hipertensión pulmonar (12).

Las cardiopatías estructurales leves también pueden asociarse a hipertensión pulmonar primaria por enfermedad vascular pulmonar obstructiva (7). Shah y colaboradores encontraron que el 70% de los niños con CC leves y SD tenían HPPN (13).

Los niños mayores sin CC deben ser evaluados con Ecocardiograma Doppler Color por la posibilidad de presentar patología de la válvula mitral y tricuspídea (prolapso) con los años.

La mortalidad infantil en los niños con SD se correlaciona directamente con la presencia de cardiopatía . Un diagnóstico precoz permite programar la cirugía electiva a tiempo y prevenir las consecuencias de la HP.

El DSAV tiene siempre indicación quirúrgica, y los niños deben ser operados en los mismos tiempos que la población general ofreciéndoles cirugía correctora antes de los 12 meses de edad, preferentemente entre los 3 y 6 meses. Como la HP se desarrolla precozmente en los niños con SD por la menor alveolización o la obstrucción de las vías respiratorias altas, la reparación tardía conlleva a mayor riesgo de desarrollo de enfermedad pulmonar hipertensiva con muy alta resistencia vascular pulmonar, es decir Síndrome de Eisenmenger con cianosis y policitemia que contraindicarían la cirugía (8),(14).

El riesgo operatorio respecto a los pacientes con normalidad cromosómica no está aumentado pero sí hay mayor morbilidad por la presencia de factores extracardíacos como las infecciones recurrentes, hipotiroidismo y alteración de la mecánica respiratoria (5).

Como nuestro Hospital carece del Servicio de Cirugía Cardiovascular Infantil, los pacientes son derivados a otros centros quirúrgicos por lo que no hemos podido recabar toda la información relacionada a las prácticas quirúrgicas realizadas.

Existe una relación positiva entre la edad de la madre y la prevalencia del síndrome (15),(16).

En el National Down Syndrome Cytogenetic Register más del 65% de las mujeres de edad conocida tenían 35 años ó más (17). Sin embargo, como el mayor porcentaje de

embarazos se produce a menor edad materna, el 80% de los niños con SD nacen de madres menores de 35 años (18),(19).

El riesgo de ocurrencia de acuerdo a la edad materna es entre los 15 y los 24 años: 1/1.300, entre los 25 y los 29 años: 1/1.100, a los 35 años 1/350, a los 40 años: 1/100 y a los 45 años: 1/25. (15),(16).

También estudios recientes demostraron una relación positiva entre el SD y la edad paterna a partir de una edad umbral de 55 años (8),(3).

Se ha relacionado la edad paterna con la calidad del semen, fertilidad disminuida y abortos espontáneos (20)

Otro estudio demostró que el daño del ADN en el espermatozoide de hombres entre 36 y 57 años es tres veces mayor que el de los hombres menores de 35 años (16).

De los datos de las edades maternas y paternas obtenidos de los registros de las Historias Clínicas, el mayor porcentaje de niños nacidos con SD se presentó en madres de entre 34 y 45 años (65% de los casos), en cambio en los padres fue casi similar entre los mayores y menores de 34 años (48,85% y 51,15% respectivamente).

No se identificó relación alguna entre la edad materna o paterna y la presencia de cardiopatía congénita.

Lamentablemente no se pudo realizar el cariotipo en todos los pacientes por las grandes dificultades que existen en nuestro medio para obtener las muestras.

Desde hace varias décadas se ha implementado el análisis del corazón fetal a través del Ecocardiograma Fetal.

Este estudio generalmente se solicita con la edad materna avanzada o cuando hay hallazgos ecográficos indicadores de riesgo aumentado de presentar SD (presencia de patología asociada extracardíaca).

El Ecocardiograma Fetal es un estudio incruento y repetible durante la gestación. Puede aliviar la ansiedad de los padres acerca de la presencia o no de cardiopatía

fetal y en caso afirmativo acompañarlos durante el embarazo, nacimiento y manejo postnatal de un niño sindrómico y cardiópata.

En los países en los que existe el aborto la sospecha ecográfica fetal de SD lleva a los padres a la interrupción del embarazo en un 92% de los casos. En el 8% restante, algunos abortan naturalmente, otros son mortinatos y sólo el 6% de los diagnosticados prenatalmente nacen vivos (17).

En nuestro grupo de pacientes, el Ecocardiograma fetal fue realizado en un grupo muy pequeño de pacientes.

CONCLUSIONES

Este es el primer estudio epidemiológico concerniente a la prevalencia y frecuencia relativa de CC en un número tan importante de niños con SD realizado en una Maternidad Pública de la Ciudad de Bs. As, República Argentina.

A pesar de ser el SD la cromosomopatía más frecuentemente hallada y detectada, nuestro país no dispone de datos estadísticos precisos sobre la prevalencia y frecuencia relativa de las CC presentes en estos niños. Esto limita la posibilidad de poner en marcha estrategias para una intervención precoz, específica y oportuna con el fin de mejorar la calidad de vida de los pacientes, disminuir la morbimortalidad y acompañar a sus familiares en este camino.

Así mismo este trabajo confirma lo descripto en la literatura sobre la relación del SD con la edad materna y la diferencia en la distribución geográfica regional de las frecuencias relativas de las distintas cardiopatías asociadas al síndrome.

.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) López Morales R, López López R, Parés Vidrio G, Borges Yañez A, Valdespino Echauri L. Reseña histórica del Síndrome de Down. Revista ADM. Septiembre-Octubre 2000. Vol. LVII (5): 193-199.
- 2) Hecht F. Jérôme Lejeune (1926-94): In Memoriam. Am J Hum Genet 1994;55:201-2.
- 3) Acevedo M, Barreira R. Aspectos Clínicos del Síndrome de Down (2º parte) Revista Apuntes. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad de San Carlos de Guatemala.2003. Año 1 Vol 1 N° 2.
- 4) Rubens Figueroa J, Pozzo Magaña B, Pablos Hach J, Calderón Jiménez C, Castrejón Urbina R. Malformaciones cardíacas en los niños con síndrome de Down. Rev Esp Cardiol. 2003; 56: 894-9. - Vol.56 Núm 09
- 5) Martínez-Quintana E, Rodríguez-González F, Medina-Gil J, Ágredo-Muñoz J, Nieto-Lago V. Evolución clínica en pacientes con síndrome de Down y cardiopatía congénita. Cir Cir 2010;78:245-250
- 6) Retamales N, Moreno R, González A, Cerda J, Lizama M. Morbilidad y Mortalidad durante el Primer Año de Vida en Pacientes con Síndrome de Down Rev Chil Pediatr 2009; 80 (4): 323-331
- 7) Weijerman M, Van Furth A, Van der Mooren M, Van Weissenbruch M, Rammeloo L, Broers Ch, Gemke R. Prevalence of congenital heart defects and persistent pulmonary hypertension of the neonate with Down syndrome. Eur J Pediatr. 2010 October; 169(10): 1195–1199.
- 8) Vilas Boas L, Albernaz E, Goncalvez Costa R. Prevalência de cardiopatias congênitas em portadores da síndrome de Down na cidade de Pelotas. J Pediatr. (Rio J.) Porto Alegre 2009. Vol 85(5).
- 9) Lo NS, Leung PM, Lau KC, Yeung CY. Congenital cardiovascular malformations in Chinese children with Down's syndrome. Chin Med J (Engl).1989 May; 102 (5):382-6.
- 10) Tomlinson TW, Scott CH, Trotman HL. Congenital cardiovascular lesions in children with trisomy 21 at the Bustamante Hospital for Children. Cardiol Young. 2010 Jun;20(3):327-31

- 11) McElhinney DB, Straka M, Goldmuntz E, et al. Correlation between abnormal cardiac physical examination and echocardiographic findings in neonates with Down syndrome. *Am J Med Genet.* 2002; 113:238–241.
- 12) Moss and Adams J. *Hearth Disease in Infants, Children and Adolescents: including the fetus and Young Adults.* Lippincott Williams and Wilkins. Wolters Kluwer 2008. 7th Ed. Vol 1.
- 13) Shah PS, Hellmann J, Adatia I. Clinical characteristics and follow up of Down syndrome infants without congenital heart disease who presented with persistent pulmonary hypertension of newborn. *J Perinat Med.* 2004; 32:168–170.
- 14) Calderón Colmenero J, Flores A, Ramirez S. Resultados en la corrección quirúrgica de la cardiopatía congénita en el síndrome de Down. *Arch Cardiol Méx* 2004; Vol.74 (1):39-44.
- 15) Hook EG. Epidemiology of Down syndrome. En: Pueschel SM, Rynders JE. *Down Syndrome. Advances in Biomedicine and the behavioral sciences.* Cambridge: Ware Press (pub.) 1982; 11.
- 16) Kühnert B, Nieschlag E. Reproductive functions of the ageing male. *Hum Reprod Update* 2004; 10: 327-39.
- 17) Morris J, De Souza E. *The National Down Syndrome Cytogenetic Register for England and Wales. 2008/9 Annual Report.* Queen Mary University of London, Barts and The London School of Medicine and Dentistry 2009.
- 18) Kaminker P, Armando R. Síndrome de Down. Primera parte: enfoque clínico-genético. *Arch. argent. Pediatr.* Buenos Aires mayo/jun.2008;V.106 (3).
- 19) Cooley W, Graham J. Down syndrome: An update and review for the primary physician. *Clin Pediatr* 1991; 30:233.
- 20) Julio Nazer H y colab La edad paterna como factor de riesgo para malformaciones congénitas. *Rev Méd Chile* 2008; 136: 201-208.