

Cardiopatías congénitas en niños con síndrome de Down

F. Núñez Gómez^{1,2}, J.L. López-Prats Lucea¹

¹Unidad de Cardiología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario. Valencia. ²Profesor Asociado. Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología. Facultad de Medicina. Universidad de Valencia.

RESUMEN

El síndrome de Down (SD) es la anomalía cromosómica más frecuente. En este síndrome, los defectos cardíacos son frecuentes, llegando a afectar entre el 35-60% de los pacientes. La anomalía más común es el canal atrioventricular completo, que es casi exclusivo de estos pacientes, que representan hasta el 80% de todos los casos diagnosticados. Otras anomalías que pueden presentarse son comunicación interauricular (CIA), comunicación interventricular (CIV), persistencia del conducto arterioso (PDA) y la tetralogía de Fallot (TF). El no reconocimiento de estos defectos precozmente puede tener serias consecuencias. El estudio cardiológico, incluyendo ecocardiografía, al nacimiento permite un diagnóstico precoz y un tratamiento adecuado. Es necesario un seguimiento a lo largo de toda la vida por la posibilidad de aparición de complicaciones posteriores, aun en el caso de ausencia de anomalías cardíacas durante la infancia.

Palabras clave: Síndrome de Down; Defectos cardíacos congénitos; Canal auriculoventricular completo.

ABSTRACT

Down syndrome is the most common chromosomal abnormality. In this syndrome, cardiac defects are common reaching to affect between 35-60% of the patients. The most common anomaly is complete atrioventricular septal defect, which is almost exclusive of these patients, representing 80% of all cases diagnosed. Other abnormalities that may occur are atrial septal defect, ventricular septal defect, patent ductus arteriosus and tetralogy of Fallot. Failure to recognize this defect early in life can have serious consequences. The

cardiologic study, including echocardiography, at birth allows an early diagnosis and appropriate treatment. Monitoring is required because of the possibility of developing further complications, even in the case of absence of cardiac anomalies in childhood.

Key words: Down syndrome; Congenital heart defect; Complete atrioventricular septal defect.

INTRODUCCIÓN

Los niños con síndrome de Down (SD) presentan una frecuencia de cardiopatías congénitas más alta que la población general. Entre el 35 y el 60% según las series, presentan algún tipo de anomalía que requiere el control por el cardiólogo pediátra y en algunos casos cirugía correctora. Las cardiopatías más comúnmente asociadas a SD son aquellas que se derivan de un defecto en el desarrollo de los cojinetes endocárdicos, llegando a afectar hasta al 50% de niños con SD y cardiopatía⁽¹⁻⁵⁾. Existen dos formas principales: un defecto parcial limitado al tabique interauricular que da lugar a una CIA tipo ostium primum (OP) y un defecto completo que da lugar al canal auriculoventricular común (CAV). Además de estos dos defectos, existen formas intermedias o transicionales con distintos grados de defecto. Otras cardiopatías que presentan estos pacientes son CIA tipo ostium secundum (OS), CIV, persistencia del conducto arterioso (PDA) y tetralogía de Fallot (TF). En una serie de 169 niños con SD y cardiopatía seguidos en nuestra unidad de SD, un 19% presentaban un CAV completo. En el 8% de ellos se diagnosticó una CIA más CIV; en el 20% de los niños se diagnosticó una CIA (OS), en el 14% una CIV, en el 11% PDA y en el 2% TF. No obstante, la incidencia de las distintas cardiopatías varía según la región del mundo (Tabla 1). Otras anomalías como la estenosis o atresia de la válvula pulmonar aislada, la estenosis o atresia de la válvula aórtica y la coartación de aorta son raras. Algunos, como la transposición de las grandes arterias, están prácticamente ausentes⁽⁶⁾.

Correspondencia: Dr. F. Núñez Gómez. Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario. Avenida de Vicente Blasco Ibáñez, 17. 46010 Valencia.
E-mail: fnunezg@telefonica.net
Recibido: Septiembre 2012

TABLA 1. Cardiopatías congénitas en niños con síndrome de Down.

	De Rubens et al ⁽²⁾	Irving et al ⁽¹⁾	Freeman et al ⁽³⁾	PSSD*
Nº niños con SD	275	821	1.469	549
(% con cardiopatía)	58	42	44	33
CAV completo (%)	7,5	37	29	19
CAV parcial (%)	1,5	6	10	8
CIA (%)	24	15	8	20
CIV (%)	22	31	43	14
PDA (%)	21	4	–	11
TF (%)	0,6	5	6	2
Otros (%)	–	2	3	4

*Programa de Salud Síndrome de Down. Valencia.

CAV completo: canal auriculoventricular completo; CAV parcial: canal auriculoventricular parcial, CIA: comunicación interauricular; CIV: comunicación interventricular; PDA: persistencia conducto arterioso; TF: tetralogía de Fallot.

VALORACIÓN CARDIOLÓGICA DEL NIÑO CON SD

Muchas de las cardiopatías que presentan los niños con SD pueden ser asintomáticas al nacimiento. Por ello, un examen clínico normal en este momento de la vida no excluye la presencia de cardiopatía. En la época neonatal, solo con la exploración clínica, la mitad de los casos quedarán sin diagnosticar^(7,8). Actualmente se recomienda la realización de una ecocardiografía a todo niño afecto de SD en el primer mes de vida.

La utilidad de un programa específico y la realización de un *screening* universal mediante ecocardiografía neonatal en estos pacientes ha sido claramente demostrada. Amark y Sunnegardh⁽⁹⁾ observaron que, en 1970, la edad media a la que era diagnosticado un CAV completo era de 861 días en niños con SD frente a 56 días en niños sin SD. Tras la introducción en 1996 del *screening*, esos tiempos bajaron a 33 y 4 días respectivamente, demostrándose que los programas específicos son efectivos para el diagnóstico precoz.

Es importante realizar un diagnóstico y tratamiento adecuado puesto que la presencia de SD por sí misma no confiere mayor riesgo de mortalidad para la cirugía aunque sí presentan complicaciones y estancias más prolongadas postoperatorias⁽¹⁰⁾. El retraso en el diagnóstico y tratamiento puede dar lugar a la aparición de complicaciones como la presencia de hipertensión pulmonar (presente en el 11% de nuestra serie).

En niños mayores sin signos de cardiopatía, la exploración clínica y el ECG es suficiente. En la adolescencia o en la etapa de adulto joven debe repetirse la exploración ecográfica para descartar disfunciones valvulares (prolapso mitral)^(11,12).

CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS MÁS FRECUENTES EN NIÑOS CON SD

Canal atrio-ventricular común (CAV)

Es la cardiopatía congénita más característica del SD. Aproximadamente el 80% de todos los CAV completos ocurren en niños con SD⁽¹³⁾. Es la alteración estructural resultante del defecto completo de los cojinetes endocárdicos, con un importante defecto de tabicación aurículo-ventricular que combina una CIA (OP) y una CIV membranosa, quedando un gran defecto y una válvula aurículo-ventricular (AV) única y generalmente incompetente. Como consecuencia, se produce una sobrecarga importante de volumen a nivel de territorio vascular pulmonar debido al importante shunt izquierda-derecha a través del defecto cardíaco. A esto se le añade la insuficiencia de la válvula AV durante la sístole ventricular que conlleva una sobrecarga extra de volumen. Este importante shunt izquierda-derecha haría que no existiera cianosis en el paciente hasta etapas avanzadas de la enfermedad. Pero en los niños con SD se da una circunstancia que incumple esta norma; en ellos las presiones elevadas pulmonares fetales tardan más en descender tras el nacimiento, incluso pueden mantenerse elevadas⁽⁵⁾. Esta circunstancia puede condicionar la clínica en estos niños en forma de crisis de cianosis intermitente. La crisis de cianosis ocurriría en aquellas situaciones que provocaran un aumento de las presiones pulmonares; el aumento de presión en el territorio vascular pulmonar provoca una inversión del flujo por el defecto, pasando del lado de mayor presión (derecha) al de menor (izquierda). El retraso en el diagnóstico provocará que la clínica congestiva cardíaca se suavice por un aumento progresivo de las presiones vasculares pulmonares. Esta mejoría es engañosa puesto que, si la situación se mantiene y el paciente no recibe un tratamiento quirúrgico a tiempo, se producirá una enfermedad vascular pulmonar obstructiva (EVPO) irreversible que contraindicará la cirugía reparadora y limitará las medidas terapéuticas y ensombrecerá el pronóstico del paciente. A esta situación de EVPO irreversible con inversión mantenida del flujo de derecha a izquierda se le conoce como síndrome de Eisenmenger⁽¹⁴⁾. Los pacientes con SD son considerados de alto riesgo para el desarrollo de hipertensión pulmonar (HTP) comparados con aquellos sin SD⁽¹⁵⁾.

Los pacientes presentan clínica de insuficiencia cardíaca en los primeros meses de vida con polipnea, disnea, estancamiento ponderal e infecciones respiratorias de repetición. Dada la magnitud del defecto no suele apreciarse un importante soplo asociado. Se ausculta un soplo en foco pulmonar debido al hiperflujo existente a este nivel y puede escucharse en ocasiones un soplo sistólico regurgitante secundario a la insuficiencia de la válvula AV. La radiografía muestra una cardiomegalia con aumento de la trama vascular pulmonar y en el electrocardiograma se aprecia una desviación del eje QRS hacia cuadrantes superiores e izquierdos en el pla-

no frontal. La ecocardiografía Doppler va a ser la prueba complementaria de elección para el diagnóstico anatómico y funcional. El tratamiento es quirúrgico con la corrección del defecto en los primeros meses de vida (2-4 meses) para evitar el desarrollo de HTP⁽¹⁵⁾.

Defecto del septo interauricular

De todos los defectos del septo interauricular, el más frecuente es la CIA tipo ostium secundum (OS), localizada en el lugar de la fosa oval. El tipo CIA (OP) es el más común cuando el problema surge a nivel de los cojinetes endocárdicos.

En ambos casos el defecto en el tabique interauricular pone en comunicación ambas aurículas, cámaras que funcionan a presiones bajas. Existirá mayor o menor repercusión clínica en función del tamaño de dicha comunicación. La diferencia de presiones entre ambas aurículas establecerá un flujo de sangre anormal desde la aurícula izquierda a la derecha que condicionará una sobrecarga de volumen en la circulación pulmonar. Suele asociarse cierto grado de insuficiencia mitral. Esta circunstancia y el tamaño de la comunicación, sobre todo, establecerán el grado de sobrecarga y consecuentemente su repercusión. El cierre espontáneo de un defecto aislado o la disminución de tamaño en niños sin otras anomalías asociadas es frecuente, dependiendo este del tamaño y de la edad del paciente. Así, CIA (OS) entre 4-5 mm pueden cerrar espontáneamente o disminuir de tamaño en el 86% de los casos y ninguna de ellas requerirá cirugía, mientras que cuando el defecto es mayor de 10 mm, no se produce cierre espontáneo. Sin embargo, el cierre espontáneo de la CIA asociada a SD es poco frecuente^(16,17). Si el defecto es muy importante se desarrolla ICC en la época de lactante, si es menor se desarrollará entre los 20 y 40 años. Pueden presentarse arritmias auriculares en la edad adulta independientemente del cierre quirúrgico del defecto. El embolismo paradójico con accidente cerebrovascular es una complicación infrecuente.

Es una malformación bien tolerada. Los pacientes suelen estar asintomáticos. Habitualmente el debut clínico es más tardío que en otras cardiopatías y suele detectarse al escucharse un soplo sistólico audible en foco pulmonar con desdoblamiento fijo del segundo ruido en una exploración rutinaria. También puede presentar un soplo diastólico de regurgitación cuando hay una insuficiencia mitral asociada. Los hallazgos auscultatorios pueden faltar en lactantes y preescolares, incluso si el defecto es grande. El electrocardiograma muestra una desviación del eje a la derecha (+90 a +180°) con signos de hipertrofia ventricular derecha leve o un bloqueo de rama derecha (rsR' en V1).

La radiografía de tórax puede ser desde normal a presentar una cardiomegalia a expensas de aurícula y ventrículo derecho. La ecocardiografía es la prueba diagnóstica y de seguimiento. El Doppler permitirá valorar el cortocircuito y su patrón de flujo. En niños mayores, adolescentes o con

sobrepeso es posible que la ecocardiografía transtorácica sea poco eficaz y precise de una ecografía transesofágica para un mejor diagnóstico.

Habitualmente no es necesario tratamiento alguno. En ocasiones es necesario iniciar tratamiento de la ICC hasta que sea posible su cierre quirúrgico. Solo se indica profilaxis bacteriana en pacientes con prolapso mitral asociado o CIA OP.

La CIA (OS) es posible cerrarla mediante un dispositivo introducido por un procedimiento de cateterismo cardíaco, si se cumplen ciertas condiciones anatómicas (anillo adecuado para sujetar el dispositivo) y hemodinámicas (cortocircuito izquierda derecha sin evidencia clínica de sobrecarga de volumen de ventrículo derecho)⁽¹⁸⁾. El cierre quirúrgico se realiza en la CIA (OP) y en cortocircuitos significativos en los que no se considera viable la opción de cierre con dispositivo en mayores de 3-4 años. En ocasiones es necesario el cierre quirúrgico en lactantes que no responden a tratamiento médico de la ICC o que necesitan oxígeno por la broncodisplasia pulmonar asociada. En algunos pacientes puede establecerse una importante EVOP que podría contraindicar la intervención quirúrgica.

La mortalidad de la intervención para la CIA (OS) es menor al 0,5% y para la CIA (OP) inferior al 5%.

Comunicación interventricular (CIV)

En nuestra serie, el 14% de los niños presentaban CIV aislada y un 8% asociada a CIA. En este caso, el defecto se produce en el tabique interventricular. El defecto puede ser único o múltiple y se clasifica según su localización o su tamaño (restrictivos si son pequeños o medianos y no restrictivos si son defectos grandes). El tamaño del defecto es importante al tratarse de cámaras de alta presión y el cortocircuito izquierda derecha será más importante y tanto más cuanto más o menos restrictivo sea el defecto septal. Si la CIV es grande (no restrictiva) se tienden a igualar las presiones en ambos ventrículos y la diferencia de gradiente entre ambos ventrículos dependerá de las presiones en la circulación sistémica y pulmonar. En los niños con SD se da la circunstancia de que las presiones pulmonares (altas en la circulación fetal) caen más tarde (a las semanas de vida) que en los niños no afectados por este síndrome⁽⁵⁾. Esta circunstancia limita el hiperaflujo pulmonar y hace que la clínica de debut sean episodios de cianosis intermitentes por inversión del gradiente de presión de derecha a izquierda.

Los niños con CIV pequeña están asintomáticos, con crecimiento y desarrollo normal. Las moderadas o grandes presentan retraso de crecimiento y desarrollo, intolerancia al esfuerzo, infecciones pulmonares repetidas e ICC con relativa frecuencia en la lactancia. Pueden asociar clínica de cianosis y acropaquias si hay hipertensión pulmonar asociada. A la auscultación destaca un soplo sistólico 2 a 5 sobre

6 holo o protosistólico en parte inferior del borde esternal izquierdo debido al paso de la sangre por el defecto del tabique ventricular. En defectos grandes puede apreciarse un soplo diastólico apical debido al aumento de paso de sangre por la válvula mitral durante la diástole. Suele palparse un frémito en borde esternal izquierdo y CIV grandes con una actividad precordial aumentada. El electrocardiograma puede ser normal o mostrar hipertrofia ventricular izquierda o hipertrofia biventricular, según el tamaño de la CIV. La radiología puede mostrar cardiomegalia y aumento de la vascularización pulmonar, según el grado de cortocircuito. La ecocardiografía permite definir el tamaño, número y localización del defecto, así como estimar la presión en la arteria pulmonar y la magnitud del cortocircuito. Es importante un buen estudio ecográfico y descartar otras alteraciones que pueden asociarse a una CIV.

Un 68% de CIV musculares se cierran espontáneamente en el primer año de vida, mientras que este porcentaje es más bajo en la CIV membranosa (29%)⁽¹⁹⁾. La CIV pequeña sin repercusión clínica ni repercusión valvular no necesita tratamiento. Si los defectos son grandes se produce ICC en el lactante en torno a las 8 semanas de vida y la EVPO se inicia precozmente en estos pacientes. El tratamiento médico consistirá en controlar la ICC, permitiendo un crecimiento lo más adecuado posible hasta que se pueda solucionar definitivamente la CIV. Debe optimizarse el aporte calórico con fórmulas especiales si es necesario y corregir la anemia con hierro. Si fracasa el tratamiento médico y no se consigue un crecimiento adecuado, se operará en los 6 primeros meses de vida y si comienza a tener presiones altas en arteria pulmonar, se intervendrá antes del año de vida.

Persistencia del conducto arterial

Supone el 11% de las cardiopatías congénitas en nuestra serie. El ductus arterioso es una estructura esencial en la época fetal que pone en comunicación la circulación pulmonar y sistémica. Comunica la arteria pulmonar con la aorta descendente por debajo de la salida de la arteria subclavia izquierda. La persistencia tras el nacimiento da lugar a una comunicación entre arteria pulmonar y aorta, dando lugar a un aumento en el flujo pulmonar y una sobrecarga de aurícula y ventrículo izquierdo. Es más frecuente en neonatos pretérmino que a término y puede presentarse de manera aislada o asociado a otras cardiopatías.

Si el ductus es pequeño, los niños pueden estar asintomáticos pero si es grande la clínica pasa por estancamiento ponderal, disnea de esfuerzo o incluso ICC. Los neonatos y lactantes presentan taquicardia, taquipnea, pulsos saltones con aumento de la presión arterial diferencial (con comunicación grande). Suelen presentar precordio hiperdinámico, frémito sistólico en borde esternal superior izquierdo y un segundo ruido acentuado si existe hipertensión pulmonar. El soplo cardíaco característico se localiza en el área infra-

clavicular izquierda y se denomina clásicamente en “maquinaria”. Se puede auscultar un soplo sistólico *in crescendo* en borde esternal superior izquierdo, sobre todo en presencia de hipertensión pulmonar. Cuando se produce una EVPO y el flujo se hace derecha-izquierda aparecerá una cianosis diferencial (solo en la mitad inferior del cuerpo).

El electrocardiograma y la radiografía de tórax son similares a los de la CIV. La ecocardiografía es capaz de visualizar y medir el tamaño del ductus. La valoración del tamaño de aurícula y ventrículo izquierdos nos darán una estimación de la magnitud del cortocircuito.

El tratamiento médico con indometacina o ibuprofeno cierra el ductus en muchos casos. En los que el tratamiento médico falla la opción es quirúrgica. En niños mayores de un año existe la posibilidad de cierre mediante cateterismo.

Tetralogía de Fallot

Presenta una prevalencia en torno al 5-10% de las cardiopatías congénitas. Es la cardiopatía cianosante más frecuente. La tetralogía de Fallot clásicamente se ha descrito como la unión de CIV amplia, obstrucción a la salida del VD, hipertrofia del ventrículo derecho y acabalgamiento de la aorta. Actualmente se consideran suficientes las dos primeras circunstancias dado que la hipertrofia ventricular es secundaria y el acabalgamiento aórtico muy variable.

La CIV es amplia y produce la equiparación de las presiones de ambos ventrículos. La obstrucción del tracto de salida del ventrículo derecho puede darse a nivel infundibular (45%), de la válvula pulmonar o de ambos. El anillo pulmonar y la arteria pulmonar principal y sus ramas derecha e izquierda suelen ser más pequeñas de lo normal en grado variable.

Otras anomalías se asocian a la tetralogía de Fallot, como el arco aórtico derecho (hasta el 25% de los casos), arterias coronarias anormales, defecto septal aurículo-ventricular (sobretudo en niños con SD).

Clínicamente, el niño presenta cianosis al nacimiento o poco después, auscultándose un soplo cardíaco desde el nacimiento. Si asocia atresia pulmonar la cianosis será tras nacer. Si es una forma leve puede no presentarse cianosis y debutar como una ICC en el lactante.

Con el tiempo aparece la disnea de esfuerzo, estancamiento ponderal y los episodios hipóxicos.

A la exploración destaca la cianosis más o menos importante, la taquipnea y las acropaquias en lactantes mayores y niños. Se ausculta un soplo eyectivo de 4-5/6 en foco pulmonar y borde esternal izquierdo superior. A menor intensidad de soplo, mayor obstrucción en el TSVD y, por tanto, mayor gravedad. En la forma acianótica se oír un soplo sistólico en todo el borde esternal izquierdo.

En el electrocardiograma, la forma cianótica presenta desviación del eje a la derecha (120-150°), mientras que en la acianótica el eje es normal. En la primera se observa una

HVD y en la acianótica una HBV. La radiografía de tórax muestra la imagen de corazón en forma de “bota” o “zueco”, sin signos de hiperflujo pulmonar. La ecocardiografía es la prueba de elección para realizar el diagnóstico anatómico y valorar la magnitud de las alteraciones. El tratamiento es quirúrgico y, en ocasiones, por presentar CIV múltiples o arterias pulmonares pequeñas, es necesario realizarlo en dos tiempos⁽¹⁴⁾.

ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES EN EL ADULTO CON SD

Tanto el prolapso de la válvula mitral como la regurgitación aórtica son frecuentes en el adulto con SD. Goldhaber et al.⁽²⁰⁾ ha observado prolapso en 57% de pacientes adultos con SD asintomáticos. La causa parece residir en una disminución de la densidad de las fibras de colágeno del tejido conectivo. Se ha demostrado que genes que se encuentran en el cromosoma 21 codifican dos cadenas de colágeno tipo IV de la matriz extracelular⁽²¹⁾. La sobreexpresión del colágeno tipo IV se ha relacionado con la patogénesis de los defectos auriculoventriculares⁽²²⁾.

Los pacientes con SD presentan obesidad y sobrepeso con mayor frecuencia que la población normal (31 y 47%, respectivamente)⁽²³⁾. Junto con una mayor incidencia de dislipemias debería traducirse en una mayor frecuencia de problemas coronarios. Sin embargo, estudios patológicos revelan un nivel de aterosclerosis bajo. Una posible explicación es la sobreexpresión de factores protectores, entre ellos el gen de la cistationina-beta-sintasa, que cataliza la conversión de la homocisteína a cisteína, presente en el cromosoma 21⁽²⁴⁾.

El hipotiroidismo subclínico es una condición frecuente en niños y adultos con SD. Esta situación puede inducir alteración en la función ventricular, con disminución de la contractilidad miocárdica y del gasto cardíaco en adultos con SD⁽²⁵⁾. Estos hallazgos no han sido confirmados cuando se han comparado niños con SD e hipotiroidismo subclínico con niños con SD eutiroides⁽²⁶⁾.

El hipertiroidismo se ha asociado con el desarrollo de hipertensión pulmonar, que suele ser asintomática y presenta buen pronóstico cuando se corrige el trastorno endocrino. Este trastorno no es frecuente en personas con SD. Sin embargo, dada la mayor tendencia de los pacientes con SD a desarrollar esta complicación seria, es importante su reconocimiento precoz para un correcto manejo⁽²²⁾.

BIBLIOGRAFÍA

- Irving CA, Chaudhari MP. Cardiovascular abnormalities in Down's syndrome: spectrum, management and survival over 22 years. *Arch Dis Child*. 2012; 97: 326-30.
- De Rubens J, Del Pozzo B, Pablos JL, et al. Malformaciones cardíacas en los niños con síndrome de Down. *Rev Esp Cardiol*. 2003; 56: 894-9.
- Freeman SB, Bean LH, Allen EG, et al. Ethnicity, sex, and the incidence of congenital heart defects: a report from the National Down Syndrome Project. *Genet Med*. 2008; 10: 173-80.
- Casaldaliga J. Defectos de los cojines endocárdicos. En: Libro de protocolos Sociedad Española de Cardiología Pediátrica y Cardiopatías congénitas. Disponible en: http://www.secardioped.org/pyb_protocolos.asp
- 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: 1195-9.
- Marino B. Patterns of congenital heart disease and associated cardiac anomalies in children with Down syndrome. En: Marino B, Pueschel SM, eds. *Heart disease in persons with Down syndrome*. Paul H. Brookes Publishing Co.; 1996. p. 133-140.
- Tubman TR, Shields MD, Craig BG, et al. Congenital heart disease in Down's syndrome: two year prospective early screening study. *BMJ*. 1991; 302: 1425-7.
- Dennis J, Archer N, Ellis J, et al. Recognizing heart disease in children with Down syndrome. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2010; 95: 98-104.
- Amark K, Sunnegardh J. The effect of changing attitudes to Down's syndrome in the management of complete atrioventricular septal defects. *Arch Dis Child*. 1999; 81: 151-4.
- Fudge JC, Li S, Jagers J, et al. Congenital heart surgery outcomes in Down syndrome: analysis of a National Clinical Database. *Pediatrics*. 2010; 126: 315-22.
- Federación Española de Síndrome de Down. Programa Español de Salud para personas con síndrome de Down. Disponible en: <http://www.sindromedown.net>.
- Robert L, Geegel RL, O'Brien J, et al. Development of valve dysfunction in adolescents and young adults with Down syndrome and no known congenital heart disease. *J Pediatr*. 1993; 122: 821-3.
- Wren C, Richmond S, Donaldson L. Presentation of congenital heart disease in infancy: implications for routine examination. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1999; 80: F49-53.
- Casaldaliga J. Patología cardíaca. En: Corretger JM, Casaldaliga J, Trias K, eds. *Síndrome de Down. Aspectos médicos actuales*. Barcelona: Masson; 2005. p. 42-69.
- Suzuki K, Yamaki S, Mimori S, et al. Pulmonary vascular disease in Down's syndrome with complete atrioventricular septal defect. *Am J Cardiol*. 2000; 86: 434-7.
- Hanslik A, Pospisil U, Salzer-Muhar U, et al. Predictors of spontaneous closure of isolated secundum atrial septal defects in children: a longitudinal study. *Pediatrics*. 2006; 118: 1560-5.
- Fukazawa M, Fukushige J, Ueda K. Atrial septal defects in neonates with reference to spontaneous closure. *Am Heart J*. 1988; 116: 123-7.
- Sánchez A, Carrasco JI. El cateterismo cardíaco como tratamiento de las cardiopatías congénitas. *Acta Pediatr Esp*. 2009; 67: 53-9.
- Turner SW, Hornung T, Hunter S. Closure of ventricular septal defects: a study of factors influencing spontaneous and surgical closure. *Cardiol Young*. 2002; 12: 357-63.
- Goldhaber SZ, Brown WD, Sutton MG. High frequency of mitral valve prolapse and aortic regurgitation among asymptomatic adults with Down's syndrome. *JAMA*. 1987; 258: 1793-5.

21. Duff K, Williamson R, Richards JS. Expression of genes encoding two chains of the collagen type IV molecule. *Inter J Cardiol.* 1990; 27: 128-9.
22. Vis JC, Duffels MGJ, Winter MM, et al. Down syndrome: a cardiovascular perspective. *J Intellect Disabil Res.* 2009; 53: 419-25.
23. Melville CA, Cooper SA, McGrother CW, et al. Obesity in adults with Down syndrome: a case-control study. *J Intellect Disabil Res.* 2005; 49: 125-33.
24. Pogribna M, Melnyk S, Pogribny I, et al. Homocysteine metabolism in children with Down syndrome: in vitro modulation. *Am J Hum Genet.* 2001; 69: 88-95.
25. Kahaly GJ. Cardiovascular and atherogenic aspects of subclinical hypothyroidism. *Thyroid.* 2000; 10: 665-79.
26. Toscano E, Pacileo G, Limongelli G, et al. Subclinical hypothyroidism and Down's syndrome; studies on myocardial structure and function. *Arch Dis Child.* 2003; 88: 1005-8.