

# Evolución clínica en pacientes con síndrome de Down y cardiopatía congénita

Efrén Martínez-Quintana,\* Fayna Rodríguez-González,\*\* José María Medina-Gil,\*\*\*  
Julio Ágredo-Muñoz, & Vicente Nieto-Lago\*

## Resumen

**Introducción:** La evolución a largo plazo de pacientes con síndrome de Down y cardiopatía congénita es poco conocida.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo de pacientes con síndrome de Down y cardiopatía congénita y pacientes con defecto del tabique auriculoventricular y sin trisomía 21.

**Resultados:** Entre 2004 y 2008 se hizo seguimiento a 317 pacientes con cardiopatía congénita; 19 pacientes (6%) con edad media de  $26.8 \pm 8.1$  años tenían síndrome de Down. Las cardiopatías congénitas más frecuentes fueron el defecto del tabique auriculoventricular (63%) y la comunicación interventricular (26%); 10 (53%) habían sido intervenidos quirúrgicamente en la infancia, tres de ellos con defecto auriculoventricular completo requirieron reintervención en la edad adulta (dos por obstrucción al tracto de salida del ventrículo izquierdo y uno por insuficiencia severa de la válvula auriculoventricular izquierda); cuatro (21%) desarrollaron hipertensión arterial pulmonar, con mejoría del grado funcional al recibir tratamiento con bosentan; dos (10.5%) tuvieron endocarditis bacteriana; dos (10.5%) fallecieron. No existieron diferencias en el grado de insuficiencia de la válvula auriculoventricular izquierda ( $1.5 \pm 0.9$  versus  $1.7 \pm 0.8$ ,  $p = 0.689$ ) entre pacientes con defecto auriculoventricular con y sin síndrome de Down.

**Conclusiones:** La insuficiencia de la válvula auriculoventricular izquierda y la obstrucción al tracto de salida del ventrículo izquierdo fueron las causas más frecuentes de reintervención en la edad adulta en pacientes con defectos del tabique auriculoventricular.

**Palabras clave:** Cardiopatía congénita, síndrome de Down, hipertensión pulmonar.

## Abstract

**Background:** Long-term complications of Down syndrome patients with congenital heart disease are poorly known.

**Methods:** We carried out a retrospective study of Down syndrome patients with congenital heart disease and patients with atrioventricular septal defect with and without Down syndrome.

**Results:** Between 2004 and 2008, 317 patients with congenital heart disease were followed-up in the Adult Congenital Heart Disease Unit. Of these patients, 19 (6%) with a mean age of  $26.8 \pm 8.1$  years had Down syndrome. Atrioventricular septal defect was the most frequent congenital heart disease (63%) followed by ventricular septal defect (26%). Ten patients (53%) were operated on during childhood. Three of these patients required reoperation during adulthood (two patients due to left ventricle outflow tract obstruction and one patient due to left atrioventricular valve insufficiency). Four patients (21%) had Eisenmenger syndrome with improvement of functional class in those treated with bosentan, two patients (10.5%) had bacterial endocarditis and two patients (10.5%) died. No significant differences were seen in left atrioventricular valve insufficiency between atrioventricular septal defect in patients with and without Down syndrome ( $1.5 \pm 0.9$  vs.  $1.7 \pm 0.8$ ,  $p = 0.689$ ).

**Conclusions:** Left atrioventricular valve insufficiency and left ventricle outflow tract obstruction were the most frequent long-term complications requiring surgical reintervention in patients with atrioventricular septal defect.

**Key words:** Congenital heart disease, Down syndrome, pulmonary hypertension.

\* Servicio de Cardiología.

\*\* Servicio de Medicina Intensiva.

\*\*\* Médico interno residente, Servicio de Cardiología.

& Servicio de Cirugía Cardiaca Infantil.

Complejo Hospitalario Universitario Insular-Materno Infantil, Las Palmas de Gran Canaria, España.

### Correspondencia:

Efrén Martínez-Quintana.

Alcalde Ramírez Bethencourt 10, 3-A, 35003 Las Palmas de Gran Canaria, España.

E-mail: efrenmartinezquintana@yahoo.es

Recibido para publicación: 30-10-2009

Aceptado para publicación: 25-01-2010

## Introducción

El síndrome de Down o trisomía 21 es la alteración cromosómica más frecuente en el ser humano, con una incidencia de uno por cada 680 recién nacidos vivos. Entre 40 y 60% de los casos se asocia a cardiopatía congénita, principal causa de mortalidad en los dos primeros años de vida y que condiciona el pronóstico a largo plazo.<sup>1,2</sup> En los países hispanoamericanos, la cardiopatía congénita más frecuente es la comunicación interventricular, mientras que en Europa y en los países anglosajones el defecto del tabique auriculoventricular tiene una incidencia de 40 a 70%.<sup>2</sup>

Los defectos completos del tabique auriculoventricular comprenden una serie de malformaciones caracterizadas por varios grados de desarrollo incompleto de la porción inferior del tabique auricular, de la porción de entrada del septo interventricular y de las válvulas auriculoventriculares. Estas alteraciones conllevan cortocircuitos importantes auriculares y ventriculares, así como una notable desproporción entre los tractos de entrada y salida de cada ventrículo. Debido a esto es frecuente encontrar insuficiencia de la válvula auriculoventricular y obstrucción al tracto de salida del ventrículo izquierdo.

Se han descrito diferentes defectos completos del tabique auriculoventricular (tipos A, B y C) según la morfología y tipo de inserción tendinosa del componente anterior de la válvula auriculoventricular. Los defectos tipo A son los más frecuentes en pacientes con síndrome de Down y los de más fácil corrección, mientras que los C, poco comunes en pacientes con síndrome de Down, se asocian con complejos malformativos troncales como la tetralogía de Fallot, el ventrículo derecho de doble salida o la transposición de grandes arterias.

Por su parte, los defectos auriculoventriculares parciales, caracterizados por una comunicación en la parte inferior del tabique auricular con orificios mitral y tricuspídeo separados asociados a una hendidura de la valva anterior de la mitral o valva septal de la tricúspide, son menos frecuentes que los completos en los pacientes con síndrome de Down.<sup>3</sup>

Durante el primer año de vida, los pacientes con cortocircuito izquierda-derecha importante o insuficiencia severa de la válvula auriculoventricular presentan insuficiencia cardíaca, infecciones respiratorias frecuentes y retraso en el crecimiento. El cortocircuito favorece la dilatación y disfunción de las cavidades derechas con aparición de arritmias,<sup>4</sup> y el hiperflujo pulmonar condiciona el desarrollo de hipertensión pulmonar.

La reparación biventricular completa en los pacientes con síndrome de Down y defecto auriculoventricular completo ha demostrado producir los mismos beneficios sin aumentar el riesgo operatorio que en pacientes con normalidad cromosómica,<sup>5</sup> mejorando el pronóstico a largo plazo. De ahí

la importancia de un diagnóstico y tratamiento precoces, ya que la reparación tardía conlleva mayor riesgo de desarrollo de hipertensión pulmonar y reduce la supervivencia hasta 58%.<sup>6-8</sup>

En quienes desarrollan hipertensión pulmonar, la prueba de los seis minutos de marcha (ejercicio submáximo que mide la capacidad para el ejercicio) permite determinar el pronóstico, conocer la eficacia de los tratamientos específicos y controlar la evolución de la enfermedad.

Aunque se han efectuado numerosas revisiones de cardiopatías en pacientes con síndrome de Down, pocas se han centrado en la comparación con pacientes sin trisomía<sup>4,9</sup> y en la evolución hasta la edad adulta.<sup>10-12</sup>

El objetivo de este estudio es conocer las complicaciones a largo plazo, tales como insuficiencia de la válvula auriculoventricular izquierda, obstrucción al tracto de salida del ventrículo izquierdo, arritmias o hipertensión pulmonar de pacientes con defecto del septo auriculoventricular no asociado a trisomía 21 y de pacientes con síndrome de Down y cardiopatía congénita.

## Material y métodos

Estudio retrospectivo realizado entre el 1 de enero de 2004 y el 30 de junio de 2008 en la Unidad de Cardiopatías Congénitas del Adulto del Complejo Hospitalario Universitario Insular-Materno Infantil, Las Palmas de Gran Canaria, España.

Se realizaron dos grupos: uno de pacientes con síndrome de Down y cardiopatía congénita y otro de pacientes sin síndrome de Down y defecto del tabique auriculoventricular. Este segundo grupo sirvió para comparar la incidencia de complicaciones a largo plazo entre pacientes con y sin síndrome de Down y defecto del tabique auriculoventricular.

Los criterios de inclusión fueron ser mayor de 14 años y tener diagnóstico ecocardiográfico de cardiopatía congénita en los pacientes con síndrome de Down, y defecto auriculoventricular en los no portadores de trisomía 21. El síndrome de Down se estableció mediante estudio clínico o genético. Se excluyeron los pacientes que no cumplían estos criterios o que rechazaron participar en el estudio.

Los parámetros analizados fueron edad, sexo, tipo de cardiopatía, corrección quirúrgica o percutánea realizada, necesidad de reintervención quirúrgica, grado de insuficiencia auriculoventricular izquierda tras la corrección, desarrollo de hipertensión pulmonar o endocarditis y mortalidad.

El grado de insuficiencia de la válvula auriculoventricular izquierda se graduó de 0 a IV según fuese inexistente, ligera, moderada, moderada-severa o severa, respectivamente; la endocarditis bacteriana se clasificó según los criterios modificados de Duke en segura, posible o descartada. En los

pacientes con hipertensión arterial pulmonar, la prueba de los seis minutos de marcha cuantificó los metros caminados, la escala de Borg (0 = no esfuerzo, 10 = máximo esfuerzo), la saturación de oxígeno, la frecuencia cardíaca y la tensión arterial. La presión arterial pulmonar sistólica en pacientes con síndrome de Down y situación de Eisenmenger se calculó de forma no invasiva por ecocardiografía doppler.<sup>13</sup>

En cada grupo de estudio, las variables categóricas se resumieron mediante frecuencias y porcentajes, y las numéricas en medias y desviaciones típicas. La asociación entre variables categóricas fue evaluada mediante  $\chi^2$ . La prueba no paramétrica de Wilcoxon se utilizó para comparar dos variables relacionadas o no relacionadas. Para todos los parámetros, una  $p < 0.05$  fue considerada significativa. El programa estadístico empleado fue el SPSS versión 16.0 (Chicago, IL, USA).

## Resultados

Entre el 1 de enero de 2004 y el 30 de junio de 2008 se hizo el seguimiento de 317 pacientes con cardiopatía congénita estructural; 19 pacientes (6%) tenían síndrome de Down y cardiopatía congénita (12 con defecto del tabique auriculoventricular) y nueve (2.8%) tenían defecto del tabique auriculoventricular sin síndrome de Down.

La edad media de los pacientes con síndrome de Down fue de  $26.8 \pm 8.1$  años; 11 (58%) eran varones. La edad media en los no portadores de trisomía 21 fue de  $22.5 \pm 8.2$  años; dos pacientes varones (22%).

De los pacientes con síndrome de Down, 10 (53%) habían sido intervenidos quirúrgicamente en la infancia (cuadro I). De los cinco pacientes intervenidos por defecto auriculoventricular completo, tres requirieron reintervención en la adolescencia: dos por obstrucción severa al tracto de salida del ventrículo izquierdo y uno por insuficiencia severa de la válvula auriculoventricular izquierda (tiempo medio entre cirugías de  $11.6 \pm 3.2$  años). Los dos pacientes intervenidos por obstrucción al tracto de salida del ventrículo izquierdo necesitaron una segunda reintervención al cabo de  $10.3 \pm 1.7$  años para reampliar el tracto de salida (uno por rodete subaórtico y otro por túnel subaórtico) (figura 1); a uno y otro se les implantó prótesis valvular metálica por insuficiencia aórtica significativa asociada. Ningún paciente con síndrome de Down y defecto del tabique auriculoventricular parcial requirió recirugía en el seguimiento.

Por otro lado, dos pacientes (10.5%) con síndrome de Down fueron operados por primera vez en la edad adulta ( $24.7 \pm 12.4$  años) por insuficiencia valvular severa secundaria a hendidura de la válvula auriculoventricular izquierda (asociada con defecto auriculoventricular parcial y comunicación interventricular).

Del resto de pacientes con síndrome de Down, dos (10.5%) no requirieron corrección de su cardiopatía (por tratarse de una comunicación interventricular restrictiva y de un prolapsio valvular mitral sin insuficiencia significativa), una paciente de 36 años se encontraba pendiente de cirugía correctora por defecto auriculoventricular parcial diagnosticado tardíamente y cuatro (21%) desarrollaron síndrome de Eisenmenger.

De los cuatro pacientes con hipertensión arterial pulmonar (presión arterial pulmonar sistólica media de  $101.2 \pm 25.3$  mm Hg), dos manifestaban disnea de moderados esfuerzos (grados funcionales II y III de la *New York Heart Association*) que mejoró un grado con bosen-tan (125 mg/12 horas vía oral), sin efectos secundarios ni necesidad de terapia antihipertensiva combinada; un paciente rechazó iniciar tratamiento antihipertensivo pulmonar (grado funcional II/IV de la *New York Heart Association*) y otro falleció de forma súbita a los 34 años (paciente con defecto del tabique auriculoventricular completo sin tratamiento antihipertensivo). En el cuadro II se refleja la evolución de la prueba de los seis minutos de marcha, en los últimos dos años, de los tres pacientes con síndrome de Down asociado con Eisenmenger.

En los pacientes sin síndrome de Down, el defecto auriculoventricular más frecuente fue el parcial (89% de los casos); dos pacientes con este defecto requirieron reintervención en la adolescencia (a una edad media de  $15.9 \pm 8.5$  años) por insuficiencia severa de la válvula auriculoventricular izquierda (cuadro I). Ningún paciente sin cromosomopatía desarrolló hipertensión arterial pulmonar.

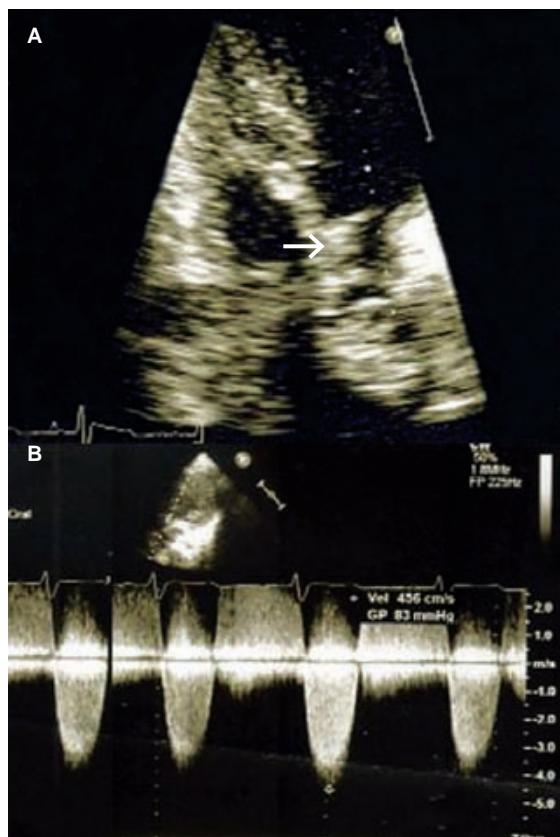
No se evidenciaron diferencias significativas en la edad ( $26.8 \pm 8.1$  versus  $22.5 \pm 8.2$  años,  $p = 0.095$ ), el grado de insuficiencia de la válvula auriculoventricular izquierda ( $1.5 \pm 0.9$  versus  $1.7 \pm 0.8$ ,  $p = 0.689$ ) o la necesidad de una segunda reintervención en la adolescencia ( $p = 0.944$ ) entre los pacientes con defectos auriculoventriculares con y sin síndrome de Down. Ningún paciente presentó desequilibrio ventricular que ameritara cirugía paliativa, ninguno desarrolló trastornos del ritmo o de la conducción ni requirió procedimiento intervencionista percutáneo.

Dos pacientes con síndrome de Down intervenidos en la edad adulta desarrollaron cuadro de posible endocarditis. Uno de ellos había sido intervenido cuatro años antes por insuficiencia de la válvula auriculoventricular izquierda severa secundaria a hendidura valvular, con implante de anillo de Carpentier. Otro fue intervenido seis meses antes de miomectomía de túnel subaórtico por obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo, con implante de prótesis aórtica metálica. Aunque en ambos los hemocultivos fueron positivos para *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis*, respectivamente, en ninguno se halló imagen ecocardiográfica compatible con vegetación,

**Cuadro I.** Tipos de cardiopatías congénitas e intervención en pacientes con o sin síndrome de Down

Cardiopatía congénita	No precisa cirugía	CCV en la infancia	Primera CCV en la edad adulta	Inoperable (HTP)	Pendiente de cirugía	Total
Con síndrome de Down						
CIA	0	1	0	0	0	1
CIV	1	1	1	2	0	5
Defecto AV completo	0	5 <sup>§</sup>	0	2	0	7
Defecto AV parcial	0	3	1	0	1	5
Prolapso mitral	1	0	0	0	0	1
Sin síndrome de Down						
Defecto AV completo	0	1	0	0	0	1
Defecto AV parcial	0	7 <sup>¶</sup>	0	0	1*	8

CCV = cirugía cardiovascular, HTP = hipertensión arterial pulmonar, CIA = comunicación interauricular, CIV = comunicación interventricular, Defecto AV = defecto del septo atrioventricular. <sup>§</sup>Tres pacientes fueron reintervenidos en la adolescencia (uno por insuficiencia de la válvula auriculoventricular izquierda severa y dos por obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo), <sup>¶</sup>Dos pacientes requirieron reintervención en la adolescencia por insuficiencia de la válvula auriculoventricular izquierda severa, \*Paciente que rechazó la intervención quirúrgica de reparación.



**Figura 1.** A) Ecocardiografía en eje apical de cuatro cámaras con túnel subaórtico (flecha). B) Doppler continuo en tracto de salida del ventrículo izquierdo con gradiente severo (gradiente pico de 83 mm Hg y gradiente medio de 50 mm Hg) e insuficiencia aórtica moderada.

absceso, dehiscencia protésica o regurgitación valvular significativa reciente.

Dos pacientes (10.5%) con síndrome de Down fallecieron, uno por muerte súbita extrahospitalaria (paciente en situación de Eisenmenger) y otro por posible endocarditis infecciosa a los seis meses de la cirugía cardiaca.

## Discusión

El síndrome de Down o trisomía 21 ha sido asociado con diversas cardiopatías congénitas como defectos del tabique auriculoventricular, comunicación interventricular, comunicación interauricular, tetralogía de Fallot o prolapso valvular mitral. En nuestra serie, y a semejanza de investigaciones en países europeos,<sup>8</sup> la cardiopatía congénita más frecuentemente asociada es el defecto del tabique auriculoventricular seguido de la comunicación interventricular.

Estudios previos,<sup>6,14</sup> de forma similar a lo evidenciado en nuestra serie, han encontrado que entre 13 y 18% de los pacientes con síndrome de Down intervenidos por defecto auriculoventricular completo en la infancia requieren otra cirugía en la adolescencia o en la edad adulta por insuficiencia de la válvula auriculoventricular izquierda<sup>6,7</sup> o por obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo.<sup>14</sup> Formigari y colaboradores,<sup>15</sup> en un análisis comparativo de pacientes con y sin síndrome de Down intervenidos por defecto auriculoventricular completo, registraron que los primeros tenían menor incidencia de insuficiencia de la válvula auriculoventricular izquierda, de obstrucción al tracto

**Cuadro II.** Prueba de los seis minutos de marcha en pacientes con síndrome de Down e hipertensión arterial pulmonar

Prueba de los 6 minutos de marcha	Distancia (m)	Borg basal	Borg final	SO <sub>2</sub> basal	SO <sub>2</sub> mínima	Fc basal	Fc máxima	TA basal	TA final
<b>Paciente 1</b>									
Basal	245	5	7	85	59	75	100	80/60	80/60
Al año	258	5	6	81	54	73	101	110/70	80/60
A los 2 años	252	0	1	85	63	84	115	105/45	90/60
<b>Paciente 2</b>									
Basal	131	-	-	85	71	94	104	100/80	90/60
Al año	155	-	-	83	71	85	103	80/50	85/40
A los 2 años	144	-	-	81	72	81	96	90/60	85/60
<b>Paciente 3</b>									
Basal	330	0	2	97	78	77	75	80/50	80/50
Al año	392	0	2	90	76	79	87	75/60	85/65
A los 2 años	300	2	2	90	75	86	83	90/65	100/60

Borg = escala de percepción de esfuerzo, SO<sub>2</sub> = saturación de oxígeno, Fc = frecuencia cardíaca, TA = tensión arterial, Basal = prueba de los seis minutos de marcha antes del inicio de la medicación para la hipertensión arterial pulmonar. A la paciente 2 no se le pudo determinar la escala de Borg debido a su retraso intelectual. Los pacientes 1 y 2 se encontraban bajo tratamiento con bosentan, 125 mg/12 horas vía oral tras un primer mes con bosentan 62.5 mg/12 horas vía oral. El paciente 3 rechazó iniciar tratamiento para la hipertensión pulmonar.

de salida del ventrículo izquierdo y de necesidad de cirugías paliativas como Norwood o cerclaje de la arteria pulmonar.<sup>8</sup>

La menor necesidad de recirugía de la válvula auriculoventricular izquierda podría deberse a la mayor cantidad de tejido valvular auriculoventricular en pacientes con síndrome de Down, lo que permite una mejor corrección del defecto.<sup>9</sup> Por su lado, la menor necesidad de cirugías paliativas podría tener relación con la menor frecuencia de anomalías complejas.<sup>9</sup>

Diversos mecanismos han sido implicados en la obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo, como la fibrosis subaórtica, el túnel subaórtico, la interposición de tejido o cuerdas de la válvula auriculoventricular izquierda en el tracto de salida del ventrículo izquierdo, la malformación de músculos papilares, el mal alineamiento de la aorta sobre el septo, la hipertrofia muscular o la existencia de una prótesis en posición mitral.<sup>16</sup> Sin embargo, la fibrosis subaórtica con componente muscular, secundaria a un tracto de salida ventricular izquierdo estrecho y elongado, es el hallazgo más frecuente, independientemente de otras anomalías asociadas. De ahí la importancia de ampliaciones del tracto<sup>16</sup> y no solo de miectomías paliativas.

Aunque poco se ha escrito sobre prótesis metálicas en pacientes con síndrome de Down, la imposibilidad de plastia valvular aórtica, la existencia de un buen soporte familiar que permitía una adecuada anticoagulación oral y la baja

incidencia de reintervenciones a largo plazo por disfunción protésica, hicieron que no descartásemos su utilización.

De forma similar a lo observado por El-Najdawi y colaboradores,<sup>4</sup> la incidencia de defectos auriculoventriculares parciales fue mayor en pacientes sin síndrome, existiendo en éstos una mayor necesidad de recirugía por disfunción de la válvula auriculoventricular izquierda.<sup>15</sup>

Respecto a la aparición de arritmias, los pacientes con cortocircuitos izquierda-derecha intervenidos tardíamente tuvieron mayor riesgo de desarrollarlas,<sup>4</sup> siendo más frecuentes, peor toleradas y más graves en pacientes con hipertensión pulmonar. De hecho, la muerte súbita suele ser la causa más frecuente de fallecimiento en estos pacientes.<sup>17,18</sup>

La hipertensión arterial pulmonar se desarrolla precozmente en pacientes con síndrome de Down debido a factores inherentes como la menor alveolización pulmonar o la obstrucción de las vías respiratorias altas. De ahí la importancia de realizar correcciones quirúrgicas tempranas en estos pacientes ya que tienen similar mortalidad quirúrgica que los pacientes con normalidad cromosómica,<sup>19</sup> aunque con mayor morbilidad debido a factores extracardiacos como la mecánica de la vía áerea, el hipotiroidismo o la propensión a infecciones. Un adecuado manejo en las unidades de cuidados intensivos logra cifras similares de supervivencia con mejoría en la calidad y expectativa de vida.<sup>20</sup> En pacientes con síndrome de Down que desarrollan hipertensión arterial

pulmonar, el tratamiento con bosentan ha sido bien tolerado, seguro y eficaz, mejorando, como ocurrió en nuestros pacientes, el grado funcional y produciendo estabilización en la capacidad funcional,<sup>21</sup> aunque sin mejorar a largo plazo la distancia caminada en la prueba de los seis minutos de marcha.<sup>22</sup>

En cuanto a la endocarditis, la forma más frecuente es la subaguda y larvada, lo que retrasa frecuentemente el diagnóstico y contribuye a importantes morbilidad y mortalidad, a pesar del tratamiento antibiótico adecuado. Intervenciones como la propia cirugía cardiaca y ser portador de una prótesis valvular o de material protésico aumentan considerablemente el riesgo.

Aunque en nuestra serie todos los pacientes con síndrome de Down tenían una cardiopatía congénita asociada, los cardiológicamente asintomáticos pueden desarrollar insuficiencia aórtica y prolapso valvular mitral, por lo que es aconsejable el seguimiento.<sup>23,24</sup>

## Conclusiones

La insuficiencia de la válvula auriculoventricular izquierda y la obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo fueron las complicaciones más frecuentes en pacientes con síndrome de Down y defecto del tabique auriculoventricular. No se observaron diferencias significativas en el grado de insuficiencia de la válvula auriculoventricular izquierda entre pacientes con y sin trisomía 21 y defecto del tabique auriculoventricular. En pacientes con síndrome de Down e hipertensión arterial pulmonar, tras dos años de seguimiento, el bosentan mejoró el grado funcional pero sin aumentar los metros caminados en la prueba de los seis minutos de marcha.

## Referencias

- Rodríguez LH, Reyes JN. Cardiopatías congénitas en el síndrome de Down. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1984;41:622-625.
- de Rubens-Figueroa J, del Pozzo-Magaña B, Pablos-Hach JL, Calderón-Jiménez C, Castrejón-Urbina R. Heart malformations in children with Down syndrome. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:894-899.
- 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;26:822-829.
- El-Najdawi EK, Driscoll DJ, Puga FJ, Dearani JA, Spotts BE, Mahoney DW, et al. Operation for partial atrioventricular septal defect: a forty-year review. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;119:880-889.
- di Carlo DC, Marino B. Atrioventricular canal with Down syndrome or normal chromosomes: distinct prognosis with surgical management? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107:1368-1370.
- Lange R, Guenther T, Busch R, Hess J, Schreiber C. The presence of Down syndrome is not a risk factor in complete atrioventricular septal defect repair. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;134:304-310.
- Dunlop KA, Mulholland HC, Casey FA, Craig B, Gladstone DJ. A ten year review of atrioventricular septal defects. *Cardiol Young* 2004;14:15-23.
- Redmond JM, Silove ED, De Giovanni JV, Wright JG, Sreeram N, Brawn WJ, et al. Complete atrioventricular septal defects: the influence of associated cardiac anomalies on surgical management and outcome. *Eur J Cardiothorac Surg* 1996;10:991-995.
- Marino B, Vairo U, Corno A, Nava S, Guccione P, Calabro R, et al. Atrioventricular canal in Down syndrome. Prevalence of associated cardiac malformations compared with patients without Down syndrome. *Am J Dis Child* 1990;144:1120-1122.
- Frid C, Drott P, Lundell B, Rasmussen F, Annerén G. Mortality in Down's syndrome in relation to congenital malformations. *J Intellect Disabil Res* 1999;43:234-241.
- Leonard S, Bower C, Petterson B, Leonard H. Survival of infants born with Down's syndrome: 1980-96. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2000;14:163-171.
- Glasson EJ, Sullivan SG, Hussain R, Petterson BA, Montgomery PD, Battles AH. The changing survival profile of people with Down's syndrome: implications for genetic counselling. *Clin Genet* 2002;62:390-393.
- Quiñones MA, Otto CM, Stoddard M, Waggoner A, Zoghbi WA. Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2002;15:167-184.
- Dragulescu A, Ghez O, Fraisse A, Gaudart J, Amedro P, Kreitmann B, et al. Long-term results of complete atrio-ventricular canal correction. *Arch Mal Coeur Vaiss* 2007;100:416-421.
- Formigari R, Di Donato RM, Gargiulo G, Di Carlo D, Feltri C, Pichio FM, et al. Better surgical prognosis for patients with complete atrioventricular septal defect and Down's syndrome. *Ann Thorac Surg* 2004;78:666-672.
- Van Arsdell GS, Williams WG, Boutin C, Trusler GA, Coles JG, Rebeyka IM, et al. Subaortic stenosis in the spectrum of atrioventricular septal defects. Solutions may be complex and palliative. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110:1534-1541.
- Daliento L, Somerville J, Presbitero P, Menti L, Brach-Prever S, Rizzoli G, et al. Eisenmenger syndrome: factors relating to deterioration and death. *Eur Heart J* 1998;19:1845-1855.
- Diller GP, Gatzoulis MA. Pulmonary vascular disease in adults with congenital heart disease. *Circulation* 2007;115:1039-1050.
- Kabbani MS, Giridhar S, Elbarbary M, Elgammal MA, Najm H, Godman M. Postoperative cardiac intensive care outcome for Down syndrome children. *Saudi Med J* 2005;26:943-946.
- Stos B, Dembour G, Ovaert C, Barrea C, Arape A, Stijns M, et al. Risks and benefits of cardiac surgery in Down's syndrome with congenital heart disease. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;11:1197-1201.
- Duffels MG, Vis JC, van Loon RL, Nieuwkerk PT, van Dijk AP, Hoendermis ES, et al. Effect of bosentan on exercise capacity and quality of life in adults with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease with and without Down's syndrome. *Am J Cardiol* 2009;103:1309-1315.
- Duffels MG, Vis JC, van Loon RL, Berger RM, Hoendermis ES, van Dijk AP, et al. Down patients with Eisenmenger syndrome: is bosentan treatment an option? *Int J Cardiol* 2009;134:378-383.
- Goldhaber SZ, Brown WD, Robertson N, Rubin IL, Sutton MG. Aortic regurgitation and mitral valve prolapse with Down's syndrome: a case-control study. *J Ment Defic Res* 1988;32:333-336.
- Hamada T, Gejyo F, Koshino Y, Murata T, Omori M, Nishio M, et al. Echocardiographic evaluation of cardiac valvular abnormalities in adults with Down's syndrome. *Tohoku J Exp Med* 1998;185:31-35.