Síndrome de Down en la Comunidad Autónoma del País Vasco, 1990-1995: Tipos de nacimiento y seguimiento de una cohorte de 116 niños durante el primer año de vida

S. García-Miñaur Rica¹, V. Castro Laiz¹, J.M. Galdeano Miranda², por el Registro de anomalías congénitas de la Comunidad Autónoma del País Vasco (RACAV)*

Resumen. *Objetivo.* Estimar la frecuencia de anomalías asociadas en niños con síndrome de Down (SD) y su evolución a lo largo del primer año de vida.

Material y método. Todas las gestaciones de mujeres residentes en la Comunidad Autónoma del País Vasco (CAPV) con diagnóstico pre- y postnatal de SD, identificadas durante los años 1990-1995. Se ha realizado el seguimiento de todos los nacidos a término con SD durante su primer año de vida.

Resultados. Se han identificado 116 nacidos a término con SD. La mitad de ellos (58) presentaban otras anomalías asociadas. Las anomalías más frecuentes eran las cardíacas, presentes en 45 casos. El canal aurículo-ventricular (CA-V) era el tipo de cardiopatía más frecuente, presente en 34 de los 45 casos, siendo más prevalente la forma completa del mismo (2/3). Se observó una marcada asociación entre CA-V y sexo femenino. La mortalidad global en el primer año de vida fue del 18,1%, relacionada con la presencia de cardiopatía.

Conclusiones. Estos hallazgos se corresponden con las observaciones reportadas en estudios similares previos. La consistencia de estos datos poblacionales a lo largo del tiempo proporciona una base precisa y fiable tanto para planificar las necesidades asistenciales de estos niños como para asesorar a sus padres.

An Esp Pediatr 1997;47:61-65.

Palabras clave: Síndrome de Down; Cardiopatía congénita

DOWN'S SYNDROME IN THE BASQUE AUTONOMOUS COMMUNITY, 1990-1995: TYPES OF BIRTHS AND FOLLOW-UP OF A COHORT OF 116 BABIES THROUGHOUT THE FIRST YEAR OF LIFE

Abstract. *Objective:* The aim of this study was to assess the frequency of associated anomalies in babies with Down's syndrome (DS) and their progress throughout the first year of life.

Patients and methods: All pregnancies of women resident in the Basque Autonomous Community with prenatal or postnatal diagnosis of DS ascertained during the period 1990-1995 were studied. A one year follow-up of all DS babies was carried out.

Results: One hundred and sixteen live born DS babies were identified. Half of them (58) showed other associated anomalies.

¹Registro de Anomalías Congénitas de la Comunidad Autónoma del País Vasco (RACAV). Dirección de Planificación, Ordenación y Evaluación Sanitaria, Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco. Clínica Materno-Infantil, Hospital de Cruces, Barakaldo, Bizkaia. ²Sección de Cardiología Infantil, Departamento de Pediatría. Clínica Materno-Infantil, Hospital de Cruces, Barakaldo, Bizkaia. *Correspondencia:* S. García-Miñaur. RACAV. Clínica Materno-Infantil. Hospital de Cruces. 48903 Barakaldo (Vizcaya).

Recibido: Mayo 1996

Aceptado: Marzo 1997

Congenital heart disease (CHD) was the most frequent anomaly, present in 45 cases. Atrioventricular canal (AVC) was the most frequent type of CHD, present in 34 out of the 45, the complete form being more prevalent (2/3). A marked association between AVC and female sex was observed. The overall mortality in the first year of life was 18.1%, associated to the presence of CHD.

Conclusions: These findings are in keeping with the observations reported in previous similar studies. Consistency of these population-based data over time provides an accurate and reliable basis both for planning the needs of children with DS and to counsel affected parents.

Key words: Down's syndrome. Congenital heart disease.

Introducción

El síndrome de Down (SD) es la causa más frecuente de incapacidad mental grave. La prevalencia al nacimiento de SD en la Comunidad Autónoma del País Vasco (CAPV) -incluyendo nacidos vivos, mortinatos e interrupciones voluntarias del embarazo- se ha estimado en 18,99/10.000 nacimientos (IC 95%: 15,63 a 22,34)⁽¹⁾, superponible a la de otros países del sur de Europa⁽²⁾. Ni la tendencia anual ni la distribución entre las tres provincias que comprenden la CAPV han mostrado diferencias estadísticamente significativas durante los años 1990-1993. La distribución geográfica de los casos de SD también ha resultado homogénea, mostrando un mayor acúmulo de casos en aquellas zonas con una mayor densidad de población⁽¹⁾.

En los últimos años ha aumentado la accesibilidad y la disponibilidad de los métodos de diagnóstico prenatal, y es de prever que este hecho influya en el número de nacidos a término con SD. Pero al mismo tiempo se observa en nuestro medio una tendencia al aumento del número de embarazos en mujeres de más edad, entre las que el SD es más frecuente. Es difícil predecir el efecto resultante de estos dos factores aparentemente contrapuestos. Un trabajo reciente estima que una situación tiende a contrarrestar la otra, por lo que el resultado final será un escaso cambio en la frecuencia actual de nacidos a término con SD⁽³⁾.

*Gabriel Aranguren Duo, Kepa Arrate Zugazabeitia, Patxi Bilbao Ercoreca, Angel Coter Lavín, Alfonso Delgado Rubio, Olga Echebarría López, Iñaki Eizaguirre Sexmilo, Manuel Errezola Saizar, Enrique González Molina, Juan Jesús Larraz Soravilla, Manuel Molina Carrillo, Luis Paisán Grisolia, María Isabel Tejada Múñguez, Juan Cruz Trecet Martínez de Ilarduía.

Tabla I Distribución del tipo de nacimiento en las gestaciones con síndrome de Down en la CAPV, 1990-1995

Año	Interrupción del embarazo		Mortinato		Nacido vivo		Total
	No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	
1990	6	(21,4)	1	(3,6)	21	(75,0)	28
1991	11	(36,7)	1	(3,3)	18	(60,0)	30
1992	8	(23,5)	0	(0,0)	26	(76,5)	34
1993	7	(22,6)	2	(6,4)	22	(71,0)	31
1994	19	(59,4)	0	(0,0)	13	(40,6)	32
1995	21	(55,3)	1	(2,6)	16	(42,1)	38
Total	72	(37,3)	5	(2,6)	116	(60,1)	193

La estrategia oficial de diagnóstico prenatal en la CAPV, en el momento actual, consiste en la oferta de amniocentesis a todas aquellas mujeres con 38 años cumplidos en la fecha prevista de parto, aunque en la práctica existe una cierta flexibilidad en la aplicación del límite de edad. De todos modos, dicha estrategia resulta limitada y poco satisfactoria en el diagnóstico prenatal del SD⁽⁴⁾.

La expectativa de vida para las personas con SD sin otras anomalías asociadas se estima actualmente en unos 60 años. La ausencia de cardiopatía asociada es un factor determinante de la supervivencia en los primeros años de vida⁽⁵⁾.

El disponer de datos precisos y válidos es de una gran utilidad, tanto para planificar las necesidades asistenciales de estos niños, como para ofrecer una orientación pronóstica a sus padres. Por todo ello, con el fin de conocer la evolución de los nacidos a término con SD en nuestro medio, se han estudiado todos los casos identificados en la CAPV durante los años 1990-1995 y se ha realizado un seguimiento de los mismos durante su primer año de vida.

Material y métodos

El Registro de Anomalías Congénitas de Comunidad Autónoma del País Vasco (RACAV) es un registro de base poblacional integrado en el proyecto EUROCAT que supervisa desde el 1 de Enero de 1990 todos los nacimientos (recién nacidos vivos, mortinatos e interrupciones del embarazo por hallazgo de anomalía congénita en el diagnóstico prenatal) de mujeres residentes en la CAPV.

La recogida de información se lleva a cabo partiendo de la notificación de los propios clínicos y se complementa consultando otras fuentes de información (laboratorios de Citogenética, servicios de Anatomía Patológica, servicios de especialidades pediátricas y registros de altas hospitalarias). Todos estos datos se codifican y se registran posteriormente de acuerdo con la metodología de EUROCAT^(1,2).

En el presente trabajo se han estudiado todas las gestaciones identificadas por el RACAV con diagnóstico prenatal o post-

Tabla II Distribución del tipo de nacimiento en las gestaciones con síndrome de Down en la CAPV, 1990-1995, en relación con la edad materna

Edad materna	Interrupción del embarazo		Mortinato		Nacido vivo		Total
	Nº	(%)	Nº	(%)	Nº	(%)	
≤ 34 años	14	(14,9)	2	(2,1)	78	(83,0)	94
35-37 años	17	(40,5)	3	(7,1)	22	(52,4)	42
≥ 38 años	41	(71,9)	0	(0,0)	16	(28,1)	57
Total	72	(37,3)	5	(2,6)	116	(60,1)	193

natal de SD durante los años 1990-1995. Aunque resulta difícil localizar e identificar los posibles casos de SD que han nacido o cuyo embarazo se ha interrumpido fuera de nuestra comunidad, la impresión de clínicos y citogenetistas, así como la consistencia de los datos anuales consecutivos del RACAV, nos hace pensar que su número debe ser muy reducido.

El seguimiento de los casos se ha realizado fundamentalmente mediante la revisión de las historias clínicas en colaboración con un cardiólogo infantil (JMGM), lo que ha permitido precisar el diagnóstico y conocer la evolución y el estado de salud de estos niños al cumplir el año de edad. En aquellos casos en los que no había suficiente información en la historia clínica, se consultó con el pediatra o el especialista responsable de su seguimiento. En algún caso adicional se contactó directamente con la familia. De esta forma se ha podido recabar información sobre todos ellos, con la excepción de un caso que trasladó el domicilio fuera de la CAPV y se ha considerado perdido al seguimiento.

En el análisis estadístico de la homogeneidad de la distribución se ha empleado la prueba de ji-cuadrado con un límite de significación estadística del 5%.

Resultados

Durante los años 1990-1995 se han identificado un total de 193 gestaciones con diagnóstico de SD en mujeres residentes en la CAPV. La distribución del número de casos en los seis años sucesivos, de acuerdo con el tipo de nacimiento, se muestra en la tabla I. Algo más de una tercera parte de todos ellos (37,3%) corresponde a interrupciones voluntarias del embarazo tras diagnóstico prenatal. Esta proporción, que se mantuvo estable durante los primeros años, se duplicó sin embargo en los años 1994 y 1995. En la tabla II se presenta la distribución del tipo de nacimiento en relación con la edad materna. Las diferencias observadas se relacionan con la oferta de diagnóstico prenatal, que en nuestro medio se plantea oficialmente a partir de los 38 años de edad.

De los 116 casos de SD nacidos a término 57 eran del sexo masculino y 59 del femenino, en una proporción de 0,97:1 semejante a la población de referencia (1,07:1)⁽⁶⁾. La mitad de los casos (58) presentaban otras anomalías asociadas. No se ha

Tabla III Tipo de anomalía asociada en los 21 casos de síndrome de Down, nacidos vivos, que fallecieron a lo largo del primer año de vida

Edad al fallecimiento	Tipo de anomalía asociada	Nº de casos
1 a 7 días	Canal A-V completo (no intervenido)	1
	Canal A-V completo / atresia esofágica (no intervenido)	1
	Quilotórax (no intervenido)	1
	Persistencia del patrón de circulación fetal	1
1 a 3 meses (31 a 90 días)	Canal A-V completo (no intervenido)	2
	Canal A-V completo (intervenido)	3
	Canal A-V completo / coartación de aorta (intervenido)	1
	Canal A-V transicional (no intervenido)	1
3 a 6 meses (91 a 180 días)	Quilotórax (no intervenido)	1
	Canal A-V completo (no intervenido)	2
6 a 12 meses (181 a 365 días)	Canal A-V completo (no intervenido)	1
	Canal A-V completo (intervenido)	3
	Canal A-V completo / Hirschprung (intervenido)	1
	Canal A-V completo / cataratas bilaterales (intervenido)	1
	Canal A-V completo / coartación de aorta (intervenido)	1

observado una distribución preferente de casos con anomalías asociadas en relación con el sexo (33 eran del sexo femenino y 25 del masculino -Chi²=1,68; 1 gdl; p=0,1955-), ni con la edad materna (19 de 38 casos nacidos de madres de edad igual o mayor de 35 años presentaban anomalías asociadas, y 39 de los 78 casos nacidos de madres de edad igual o menor de 34 años: el 50% en ambos grupos).

La cardiopatía congénita era la anomalía asociada más frecuente, presente en 45 de los 58 casos (77,6%), seguida de las digestivas en 8 casos (13,8%) -fundamentalmente atresia duodenal y megacolon agangliónico-. El canal aurículo-ventricular (CA-V) era a su vez la cardiopatía predominante, presente en 34 de los 45 casos (75,5%), 22 de los 34 eran CA-V del tipo completo (64,7%). Cerca de una tercera parte de ellos (9 de los 34) presentaban además otra anomalía asociada (3 coartación de aorta, 2 Fallot, atresia esofágica, atresia duodenal, megacolon agangliónico, catarata bilateral). Si se considera la totalidad de los casos de SD nacidos a término, entonces la proporción de casos que presentaban cardiopatía era de un 38,8% (45 de los 116).

No se han observado diferencias en la distribución de casos con cardiopatía entre ambos sexos, pero sí una tendencia marcada en el caso del CA-V: 23 de las 28 niñas con cardiopatía lo presentaban, frente a 11 de los 17 niños (OR=2,51; IC 95%: 0,50 a 12,72). (A pesar de que el intervalo de confianza abarca la unidad, y por tanto la diferencia no se considere estadísticamente significativa en esta muestra, no hay que pasar por alto su desplazamiento desigual hacia el límite superior). Esta preponderancia del CA-V en el sexo femenino, sin embargo, también se observa en la población sin SD atendida en la sección de Cardiología del Hospital de Cruces, centro de referencia de la CAPV (Cabrera A.: comunicación personal).

La mortalidad global de los casos de SD en el primer año de vida fue del 18,1% (21 de 116), fundamentalmente asociada a

la presencia de cardiopatía grave. La mortalidad específica para los casos con CA-V fue del 52,9% (18 de 34).

Entre los casos que no presentaban anomalías asociadas no se produjo ningún fallecimiento y la totalidad de ellos gozaba de buena salud al final de su primer año de vida. De los casos que presentaban anomalías asociadas, 21 de los 58 (36,2%) fallecieron a lo largo del primer año de vida. La tabla III presenta el tipo de anomalía asociada, si fueron intervenidos quirúrgicamente o no, y la edad al fallecimiento. 18 de los 21 presentaban una cardiopatía grave (CA-V) y 5 de ellos presentaban además otra segunda anomalía asociada. 17 de los 18 CA-V eran del tipo completo y se intervinieron quirúrgicamente 10 de ellos.

La tabla IV muestra los restantes 37 casos de SD con anomalías asociadas que no fallecieron durante el primer año de vida.

16 de ellos -cerca de la mitad- presentaban un CA-V, que era del tipo completo en 10 casos.

Discusión

La frecuencia de SD en la CAPV es superponible a la de otros países del sur de Europa⁽²⁾. La mitad de los casos de SD nacidos a término no presentaban anomalías asociadas. De la otra mitad que sí las presentaban, algo más de una tercera parte (36,2%) fallecieron a lo largo del primer año de vida, fundamentalmente en relación con la presencia de cardiopatía grave (CA-V del tipo completo). La cardiopatía congénita es la anomalía asociada más frecuentemente en el SD. Algo más de la tercera parte (38,8%) de los nacidos a término con SD la presentaban. En tres de cada cuatro casos se trataba de un CA-V, que a su vez era del tipo completo dos de cada tres veces.

Los resultados de esta serie coinciden, en líneas generales, con lo publicado en otros trabajos previos. Las posibles diferencias se pueden explicar por cuestiones metodológicas, funda-

Tabla IV Casos de síndrome de Down, nacidos vivos, con anomalías asociadas, que no fallecieron durante el primer año de vida (n=37)

Tipo de anomalía asociada	Nº de casos
Canal A-V completo (no intervenido)	2
Canal A-V completo (intervenido)	6
Canal A-V transicional (intervenido)	2
Canal A-V transicional (no intervenido)	1
Canal A-V ?tipo (?intervenido)	1 (a)
Canal A-V transicional / coartación de aorta (intervenido)	1
Canal A-V completo / tetralogía de Fallot (intervenido)	2
Canal A-V transicional (no intervenido) / atresia duodenal	1
Tetralogía de Fallot (intervenido)	2
Coartación de aorta (intervenido)	1
Comunicación interventricular (intervenido)	4
Comunicación interventricular (no intervenido)	2
Comunicación interventricular (intervenido) / hendidura paladar aislado	1
Comunicación interventricular / PCA (intervenido) / atresia duodenal	1
Atresia duodenal / páncreas anular	1
Atresia duodenal	1
Hendidura bilateral de labio y paladar	1
Enfermedad de Hirschprung (intervenido)	2
Hidronefrosis secundaria a estenosis uretero-vesical	1
Hipotiroidismo congénito	2
Pie equino-varo bilateral	1
Persistencia del vítreo primario	1

(a) perdido en el seguimiento por cambio de residencia.

mentalmente la exhaustividad en la identificación de casos y la duración del periodo de seguimiento, que permite confirmar la presencia de anomalías asociadas y establecer su diagnóstico preciso. Esto es especialmente relevante en el caso de las cardiopatías congénitas⁽⁷⁾. Baird y Sadovnick observaron una frecuencia de cardiopatía asociada de un 29%, con una distribución preferente en el sexo femenino⁽⁸⁾. Mastroiacovo et al., sin embargo, observaron una proporción menor, de un 18,2%, aunque admiten un posible subregistro de casos debido a que los diagnósticos de cardiopatía se limitaron a los realizados durante la primera semana de vida. Ellos no observaron una distribución preferente de cardiopatía en el sexo femenino⁽⁵⁾. En la mayor y más reciente serie publicada hasta el momento, Källén et al. establecen una frecuencia de cardiopatía de un 26%, sin observar diferencias entre ambos sexos. Pero esta cifra es el resultado del análisis conjunto de los datos de tres registros que, a pesar de emplear una metodología común, presentan, sin embargo, algunas diferencias entre ellos, sobre todo en lo que se refiere al periodo de seguimiento de los casos. Si se consideran los datos de Suecia aisladamente (que tiene una cobertura poblacional y ha-

ce un seguimiento de los casos de al menos un año), entonces la frecuencia de cardiopatía asociada es de un 32%, que ha aumentado además a un 38% en los últimos tres años⁽⁹⁾. Esta proporción coincide plenamente con lo observado en nuestra comunidad.

El CA-V es considerado por algunos autores como una manifestación cardiovascular específica de esta trisomía, siendo, además, más frecuente el CA-V de tipo completo^(10,11). Se desconoce la causa de la predominancia del sexo femenino en los casos de CA-V en el SD, que es independiente del SD y se observa igualmente en la población general^(8,9,12). Tal vez se deba a algún tipo de determinante molecular aún no identificado, o a la interacción con algún gen del cromosoma X o con factores hormonales. Diversos estudios han intentado establecer una relación genotipo-fenotipo en el SD. Se ha identificado una región crítica para la cardiopatía congénita en el extremo terminal del brazo largo del cromosoma 21⁽¹³⁾ que incluye, entre otros, algunos de los genes del colágeno. El colágeno VI está formado por tres cadenas codificadas por diferentes genes. Los genes que codifican dos de estas tres cadenas (COL6A1 y COL6A2) están localizados en 21q22.3, mientras que el tercero (COL6A3) lo está en 2q37. El colágeno VI se expresa en tejido cardíaco fetal y es un sustrato fundamental para la adhesión celular. Se ha especulado que la posible sobreexpresión de estos genes y un consiguiente aumento de la adhesividad de los fibroblastos podría tener como consecuencia un fallo de la fusión de los cojinetes endocárdicos durante el desarrollo embrionario⁽¹⁴⁾. Estudios con polimorfismos del gen COL6A1 en familias con casos de SD con y sin cardiopatía, y en controles normales, no han logrado identificar, por el momento, ningún genotipo específico asociado a la presencia de cardiopatía⁽¹⁵⁾. Más recientemente, el empleo de marcadores genéticos en pacientes con trisomías parciales debidas a la duplicación de una región específica del cromosoma 21 ha permitido delimitar la región crítica para la cardiopatía en el SD a las subbandas 21q22.1-q22.3, lo que representa un intervalo de unas 9 megabases de secuencia. Estudios en modelos animales (trisomía 16 en el ratón) sugieren, además, que es la mitad proximal de esta región homóloga la determinante de la cardiopatía. Esto reduciría aún más el intervalo en nuestro caso a unas 4-5 megabases que puede contener unos 30 genes, de los que solamente algunos se expresarán de forma específica en tejido cardíaco fetal⁽¹³⁾. Se ha elaborado un mapa físico de clones genómicos que cubren el 80-90% de este intervalo y se han aislado más de un centenar de fragmentos de DNA complementario con secuencias de una gran similitud a las de otros genes conocidos. Dos de estos fragmentos se han convertido en genes candidatos (CHD1 y CHD2) tras comprobarse muy recientemente su expresión específica en tejido cardíaco durante el desarrollo embrionario [Korenberg JR. Down syndrome: towards a molecular understanding of congenital heart disease. Presentado en la International Conference on Chromosome 21 and Medical Research on Down Syndrome. 15 marzo 1997, Barcelona]. Dada la rapidez con que se están sucediendo estos descubrimientos, es muy posible que pronto se

puedan identificar los genes responsables de la cardiopatía en el SD, conocer sus interacciones y el mecanismo patogénico derivado de su sobreexpresión.

La supervivencia del SD en la CAPV al primer año de vida, incluyendo la totalidad de nacidos a término con o sin anomalías asociadas, fue del 81,9%, también muy semejante a lo observado en otras series anteriores^(5,8,16). El principal determinante de la supervivencia es la existencia de cardiopatía y la gravedad de la misma. Así, la presencia de un CA-V de tipo completo entraña un pronóstico desfavorable. La ausencia de cardiopatía, por el contrario, se asocia invariablemente a un buen pronóstico vital. Mastroiacovo et al. observaron que el factor predictivo más importante de supervivencia a los 8 años era precisamente la ausencia de cardiopatía⁽⁵⁾.

Se ha hecho recientemente la observación, en un trabajo francés, de que una considerable proporción de casos de SD (12%) son entregados a adopción. Aunque, dado que no existen cifras previas de referencia, es difícil saber si se está produciendo realmente un aumento de esta tendencia⁽¹⁶⁾. En nuestra serie no se produjo ningún caso de abandono. De todas formas, y como apuntan los autores del mencionado trabajo, hay que tener en cuenta la posibilidad de que el desarrollo de los métodos de diagnóstico prenatal pueda influir en la aceptación social de las personas con SD. Para evitar que esto ocurra se deberán tomar las medidas necesarias que garanticen la asistencia y la integración social de estas personas.

Este trabajo pretende demostrar las posibilidades de un registro de anomalías congénitas a la hora de conocer la evolución de pacientes con determinadas anomalías. Consideramos que la información obtenida es de una gran utilidad, tanto para planificar las necesidades asistenciales de estos niños, como para ofrecer una orientación pronóstica a sus padres.

Agradecimientos

A todos los pediatras y obstetras que colaboran con el RACAV, tanto en las maternidades públicas como en las privadas. A las citogenetistas Araceli Barral y María Asunción López-Aríztegui (Hospital de Cruces), María Luisa Onaindía (Hospital de Basurto), María Angeles Anabitarte y María Eugenia Querejeta (Policlínica de Guipúzcoa). A los cardiólogos Alberto Cabrera (Hospital de Cruces), María Angeles Izquierdo (Hospital de Ntra Sra de Aránzazu), Luis Pérez Díaz (Hospital de Txagorritxu), y al cirujano cardiovascular Pablo Martínez (Hospital de Cruces). SGM quiere agradecer además a Juan Rodríguez Soriano, a Joaquín Salvador, a Santiago Esnaola y a Joseba Aguinaga sus valiosos comentarios a un borrador previo de este trabajo.

Bibliografía

- 1 García-Miñaur S, Castro Laíz V. Registro de anomalías congénitas en la Comunidad Autónoma Vasca, 1990-1993. Dirección de Información Sanitaria y Evaluación. Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco. Vitoria-Gasteiz, 1995.
- 2 EUROCAT Working Group. EUROCAT Report 6. Surveillance of Congenital Anomalies in Europe 1980-1992. Institute of Hygiene and Epidemiology. Brussels, 1995.
- 3 Cornel MC, Breed A SPM, Beekhuis JR, te Meerman GJ, ten Kate LP. Down syndrome: effects of demographic factors and prenatal diagnosis on the future livebirth prevalence. *Hum Genet* 1993; **92**:163-168.
- 4 García-Miñaur S, Castro Laíz V. Diagnóstico prenatal del síndrome de Down en la Comunidad Autónoma del País Vasco, 1990-1994. *Prog Diagn Prenatal* 1996; **8**:108-112.
- 5 Mastroiacovo P, Bertolini R, Corchia C. Survival of children with Down syndrome in Italy. *Am J Med Genet* 1992; **42**:208-212.
- 6 Instituto Vasco de Estadística/EUSTAT. Estadística del movimiento natural de la población, 1995. Vitoria-Gasteiz, 1996.
- 7 Khuory MJ, Erickson JD. Improved ascertainment of cardiovascular malformations in infants with Down's syndrome, Atlanta, 1968 through 1989. *Am J Epidemiol* 1992; **136**:1457-1464.
- 8 Baird PA, Sadovnick AD. Life expectancy in Down syndrome. *J Pediatr* 1987; **110**:849-854.
- 9 Källén B, Mastroiacovo P, Robert E. Major congenital malformations in Down syndrome. *Am J Med Genet* 1996; **65**: 160-166.
- 10 Carmi R, Boughman JA, Ferencz C. Endocardial cushion defect: further studies of "isolated" versus "syndromic" occurrence. *Am J Med Genet* 1992; **43**:569-575.
- 11 Marino B, Vairo U, Corno A, Nava S, Guccione P, Calabrò R, Marcelletti C. Atrioventricular canal in Down syndrome. Prevalence of associated cardiac malformations compared with patients without Down syndrome. *Am J Dis Child* 1990; **144**:1120-1122.
- 12 Pinto FF, Nunes L, Ferraz F, Sampayo F. Down's syndrome: different distribution of congenital heart disease between the sexes. *Int J Cardiol* 1990; **27**:175-178.
- 13 Korenberg JR, Bradley C, Disteche CM. Down syndrome: Molecular mapping of the congenital heart disease and duodenal stenosis. *Am J Hum Genet* 1992; **50**:294-302.
- 14 Kurnit DM, Aldridge JF, Matsouka R, Matthyse S. Increased adhesiveness of trisomy 21 cells and atrioventricular canal malformations in Down syndrome: a stochastic model. *Am J Med Genet* 1985; **30**: 385-399.
- 15 Davies GE, Howard CM, Farrer MJ, Coleman MM, Cullen LM, Williamson R, Wyse RKH, Kessling AM. Unusual genotypes in the COL6A1 gene in parents of children with trisomy 21 and major congenital heart defects. *Hum Genet* 1994; **93**:443-446.
- 16 Julian-Reyner C, Aurrán Y, Dumaret A, Maron A, Chabal F, Giraud F, Aymé S. Attitudes towards Down's syndrome: follow up of a cohort of 280 cases. *J Med Genet* 1995; **32**:597-599.