



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

TÍTULO DE LA TESIS:

**ALTERACIONES ELECTROCARDIOGRÁFICAS
EN NIÑOS CON SÍNDROME DE DOWN
SIN CARDIOPATÍA CONGÉNITA**

PRESENTA:

DRA. MIRIAM CATALINA GUILLÉN GUERRERO

TUTOR DE TESIS:

DR. CARLOS GONZALEZ-REBELES GUERRERO

ASESORES METODOLÓGICOS:

**DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANILA
FIS. MAT. FERNANDO GALVAN CASTILLO**



Ciudad de México 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

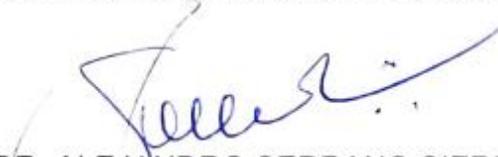
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TITULO DE TESIS

**ALTERACIONES ELECTROCARDIOGRÁFICAS EN NIÑOS CON SINDROME DE
DOWN SIN CARDIOPATÍA CONGÉNITA**



**DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE PEDIATRIA**



**DR. LUIS XOCHIHUA DIAZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**



**DR. GABRIEL GUTIERREZ MORALES
ENCARGADO DEL DEPTO. DE PRE Y POSTGRADO**



**DR. CARLOS GONZALEZ-REBELES GUERRERO
TUTOR DE TESIS**



**FIS. MAT. FERNANDO GALVAN CASTILLO
ASESOR METODOLOGICO**



**DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA
ASESOR METODOLOGICO**

Tabla de contenido

INTRODUCCIÓN	3
MARCO TEÓRICO	4
Epidemiología y Estadísticas	4
Fisiopatología.....	6
Otras características clínicas del síndrome de Down	7
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	8
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	9
JUSTIFICACIÓN	9
OBJETIVO GENERAL	9
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	9
HIPÓTESIS	10
MATERIALES Y MÉTODOS	10
Tipo de estudio:	10
Universo de estudio:.....	10
Variables de estudio.	10
Tamaño de muestra.....	13
Plan de análisis	13
RESULTADOS	14
DISCUSIÓN	17
LIMITACIONES DEL ESTUDIO	19
CONCLUSIONES	19
BIBLIOGRAFÍA	20
ANEXO 1	22

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Down es la anomalía cromosómica más común y la forma más frecuente de discapacidad intelectual, la misma que va desde moderada a grave y es causada por una aberración cromosómica microscópica, principalmente la trisomía del cromosoma 21.

Desde hace muchos años han sido varios los médicos que han tratado de agrupar a los pacientes que presentaban características comunes al síndrome de Down dentro de una sola entidad nosológica. La primera descripción de un caso de un paciente con Síndrome de Down se lo adjudica al psiquiatra francés Jean-Étienne Dominique Esquirol en el año de 1838; años después en 1866 Duncan describió otro caso de “una niña de pequeña cabeza, redondeada, con ojos achinados que dejaba colgar la lengua y sólo sabía decir unas cuantas palabras” haciendo alusión a lo que probablemente fue otro caso de una paciente con Síndrome de Down; pero no fue hasta que en ese mismo año John Langdon Down, médico inglés que en ese momento regía el Asilo para Retrasados Mentales de Earlswood en Surrey – Inglaterra, describiera con detalle a un grupo de sus pacientes con discapacidad intelectual que compartían características físicas en común que se comenzó a identificar a los pacientes con síndrome de Down como portadores de una entidad distintiva, iniciando desde ese entonces la búsqueda de la causa de esa anomalía¹, creyendo de inicio que se trataba de una involución de la raza humana hacia un estadio más primitivo.

Este síndrome tiene varias características comunes acompañadas de distintas complicaciones que definen la gravedad de cada caso y condicionan una mayor o menor supervivencia de los individuos que la padecen. Entre estas complicaciones cuentan sobre todo las enfermedades hematológicas, infecciosas y cardiopatías congénitas, siendo estas últimas las que afectan a estos pacientes en mayor porcentaje y de las que se derivan una serie de condiciones que definen su calidad de vida¹³.

Debido a la alta prevalencia de cardiopatías congénitas en estos niños, es mundialmente aceptada la necesidad de realizar un screening cardiológico mediante ecocardiograma en los niños con Síndrome de Down, siempre en el periodo neonatal, en niños mayores en los que nunca se haya realizado y en los adolescentes o adultos jóvenes en los que se pueden detectar enfermedades cardiacas no congénitas que se desarrollan con mayor frecuencia en estos pacientes, como son el prolapso de válvulas auriculo ventriculares, disfunción valvular, regurgitación de la válvula aórtica e hipertrofia septal^{3,6,7,20}. Recientemente se ha visto que, además de las alteraciones anatómicas existen cambios en la conducción cardiaca que podrían poner en riesgo la vida como son el síndrome de Wolf Parkinson White, Síndrome de QT largo entre otros, los mismos que muchas veces escapan al screening ecocardiográfico y que podrían fácilmente ser detectados mediante una prueba más rápida y asequible como lo es el electrocardiograma.

MARCO TEÓRICO

Epidemiología y Estadísticas

La prevalencia de Síndrome de Down a nivel mundial es de aproximadamente 1 por cada 730 nacidos vivos, pero existen grandes variaciones dependiendo de la región y de sus características socio culturales; se ha visto que en países donde el aborto es legal como en Francia, la prevalencia es baja con 7.5 casos por cada 10000 nacidos vivos, probablemente por la alta tasa de abortos provocado de fetos con Síndrome de Down que puede llegar a ser hasta del 77% en algunas series, en contraste, en países donde el aborto no se ha legalizado como Emiratos Árabes o Irlanda la prevalencia es de 17 a 31 casos por cada 10000 nacimientos⁷.

Por su parte en México, en una investigación realizada por investigadores del Hospital General Dr. Manuel Gea González en la que se usó utilizaron certificados de nacidos vivos y muerte fetal de los años 2008 a 2011 a nivel nacional se encontró una incidencia de 3.73 casos por cada 10,000 nacimientos y se observó que la incidencia aumentaba conforme lo hacía la edad materna yendo desde 2.3 casos hasta 43.2 casos por cada 10000 nacidos vivos en madres de 15 y 45 años respectivamente¹¹. Aún se necesita desarrollar una base de datos a nivel nacional que cuente con datos actualizados de este padecimiento.

Centrándonos en la prevalencia de alteraciones cardiovasculares en este grupo de pacientes, se sabe que aproximadamente el 40 – 50% de ellos las padecen, por lo que sin duda alguna representan un capítulo importante dentro de las comorbilidades del Síndrome de Down⁶. Las anomalías estructurales han sido desde hace tiempo las más estudiadas, pero actualmente cada vez se le está dando más importancia al estudio de las alteraciones autonómicas y a alteraciones del ritmo cardiaco que ocurren aún en ausencia de las tan conocidas cardiopatías estructurales.

Dentro de las cardiopatías más comunes la prevalencia cambia según las series estudiadas; en un metaanálisis de varios de los estudios más representativos a nivel mundial se encontró que la cardiopatía más frecuente fue el defecto del septo auriculo ventricular con el 37%, seguido de alteraciones del septo interventricular (31%), defecto del septo interauricular (15%) y en un menor porcentaje defecto parcial del septo auriculo ventricular, tetralogía de Fallot y ductus arterioso persistente¹³; esto coincide en gran parte con Versacci et al. quienes encontraron que los defectos del septo auriculoventricular son los más frecuentes seguidos de los defectos del septo interauricular, defectos del septo ventricular y por último la Tetralogía de Fallot⁶, por su parte Pfitzer et al. coincidieron con defectos del septo auriculoventricular en primer lugar (51.2%) pero a este le siguieron defectos interventriculares (25.1%), Tetralogía de Fallot (6.7%) y al final los defectos del septo interauricular (8.9%)².

En cuanto a México, en un estudio realizado por Calderón-Colmenero et al. en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” en pacientes intervenidos quirúrgicamente por cardiopatías congénitas asociadas a Síndrome de Down, ubicaron a la comunicación interventricular en primer lugar (35%) la misma que se asoció a persistencia del ducto arterioso en el 61%, 32% tuvieron como única alteración persistencia del ducto arterioso, 16% defecto en la tabicación auriculoventricular, 8% Tetralogía de Fallot y 5% comunicación interauricular⁹; esto varía respecto a lo encontrado por

Rubens Figueroa J, et al. en el Instituto Nacional de Pediatría en donde la CIA fue la más frecuente con el 24%, luego la CIV con el 22% y posteriormente el defecto auriculo ventricular en el 9% de los casos, la persistencia de ductus arterioso se vio asociada a otras cardiopatías en el 21% de las veces⁶, concordando mucho con lo que se vio en otro estudio realizado en el servicio de cardiología del Hospital Central Militar donde también la comunicación auricular ocupó el primer lugar seguida de la comunicación interventricular pero varía en el tercer lugar con el ductus arterioso persistente¹⁶.

Además de las cardiopatías típicas asociadas a Síndrome de Down existe un porcentaje menor de cardiopatías menos comunes que representan un 3.2% a 4.7% del total y que incluyen defectos menores como hendidura mitral o aorta bicúspide y defectos mayores representados en su mayoría por coartación aórtica y fisiología univentricular. En un estudio realizado por Baban et. al se observó que los pacientes que padecían cardiopatías atípicas eran sometidos a correcciones quirúrgicas por más ocasiones presentando una mayor morbimortalidad posterior debida tanto a complicaciones cardiológicas y no cardiológicas como sepsis, falla respiratoria y hemorragia intracraneana ⁸.

En general la sobrevida de los individuos con Síndrome de Down sin cardiopatía congénita es mayor que la de aquellos que la padecen, pero aun sin tenerla presentan una menor tolerancia al ejercicio y una capacidad de trabajo físico disminuida, habiendo en los últimos años varios estudios que intentan explicar estos hallazgos.

Uno de estos estudios evaluó las funciones cardiacas con ecocardiograma doppler en 85 niños con Síndrome de Down entre 7 y 13 años con un corazón clínica y anatómicamente normal comparándolo con 50 niños sanos en el grupo control; encontraron que presentaban una presión arterial sistólica y diastólica menor que en el grupo control, estadísticamente pero no clínicamente significativa, lo que por algunos es considerado como una característica de la enfermedad explicada por la alteración en el gen del receptor de la angiotensina I que resulta en su expresión disminuida. Así también, la frecuencia respiratoria y cardiaca fue menor aunque nuevamente no clínicamente significativa, lo que parece deberse a la alteración autonómica evidenciada en el Síndrome de Down. Otro de los hallazgos fue una fracción de eyección del ventrículo izquierdo significativamente mayor a la de los controles asociada a hipercinesia de dicho ventrículo, lo que parece asociarse a una poscarga reducida y no a una anomalía intrínseca del corazón en sí mismo; además se vio una prolongación del tiempo de relajación del ventrículo derecho lo que puede deberse tanto a una desregulación de la función autonómica, alteración en las fibras musculares o una sobreexpresión de calcineurina, lo que puede llevar a la hipertrofia del músculo cardiaco ³.

Otro estudio interesante fue el realizado en el Instituto Cardiovascular de Buenos Aires por Caro et. al quienes, tras realizar una revisión no sistemática, describieron las características electrocardiográficas en pacientes con síndrome de Down. Aquí volvieron a referir un compromiso en la automaticidad cardiaca que lleva a una respuesta inadecuada al ejercicio o a una incompetencia cronotrópica con una variabilidad inadecuada de la frecuencia cardiaca; esto apoyado por los hallazgos de una actividad simpática reducida y una persistencia del tono vagal durante el ejercicio con disminución de la sensibilidad de los baroreceptores.

Otro hallazgo electrocardiográfico importante hace referencia a las alteraciones en la conducción cardiaca, principalmente los bloqueos auriculo ventriculares que van desde primer grado hasta bloqueos completos que pueden estar presentes desde el nacimiento o desarrollarse después de la cirugía correctiva de defectos del septo auriculo ventricular; estos bloqueos post quirúrgicos pueden ser tempranos, los mismos que se resuelven en los 9 días posteriores a la cirugía en el 60% de los casos, o tardíos, pudiendo desarrollarse hasta 25 años después de la intervención quirúrgica, llegando a requerir varios de ellos la colocación de marcapasos. Además de esto se ha encontrado una mayor incidencia de arritmias supraventriculares como Síndrome de Wolff Parkinson White y algunos escasos reportes de fibrilación auricular. En cuanto a las anomalías en la repolarización cardiaca como el síndrome de QT largo, se evidenció un aumento de la incidencia comparado con la población general pudiendo tener relación a que la población con síndrome de Down usualmente presenta condiciones asociadas a prolongación del intervalo QT como hipotiroidismo, hipertensión pulmonar o cardiopatías congénitas⁵.

Por otro lado, en un estudio en el que describían los hallazgos electrocardiográficos en reposo en jóvenes - adultos deportistas con síndrome de Down de entre 18 y 38 años clasificándolos como con o sin criterios de positividad electrocardiográfica según el Consenso de la Federación Española de Medicina del Deporte (FEMEDE) *Anexo 1*. un 36.4% tuvieron electrocardiogramas negativos y el resto mostraron entre una y tres alteraciones electrocardiográficas entre las que se contaba aumento del voltaje de la onda S (13.6%), bloqueo incompleto de la rama derecha (18.2%), síndrome de Wolff Parkinson White (13.6%) y síndrome de QT largo, aumento de voltaje de las ondas S y R, onda T negativa en tres o más derivaciones o bradicardia sinusal, cada una de estas últimas con una prevalencia del 4,5%. Un alto porcentaje de muertes no traumáticas durante la práctica deportiva se deben a enfermedades cardiovasculares, muchas de ellas de tipo estructural. Este tipo de alteraciones estructurales suelen ser diagnosticadas en pacientes con síndrome de Down durante el periodo perinatal mediante ecocardiograma, lo que no excluye otro tipo de alteraciones como síndrome de QT largo y síndrome de Wolff Parkinson White no diagnosticado con anterioridad y que pueden ser causa de muerte súbita en estos pacientes, en especial en quienes realizan actividad deportiva de alto rendimiento ⁴.

Fisiopatología

Dentro del Síndrome de Down existen 3 tipos de anomalías citogenéticas principales causantes del fenotipo: trisomía 21 (47,+21) que abarca el 95% de los casos, seguida de una translocación robertsoniana en el 3 – 4% y por último un mosaicismo (47,+21/46) en el 1 – 2% de todos los casos.

¹⁴

La trisomía 21, causante de la mayor parte de casos de síndrome de Down, es un error que ocurre como consecuencia de la no disyunción meiótica; en aproximadamente el 90% de los casos el cromosoma extra viene de la madre, es por esto la asociación que existe entre mayor edad materna y aumento del riesgo de Síndrome de Down ^{21,23}, incrementando la prevalencia desde 1 por cada 1475 nacidos vivos en madres de 20 años hasta 1 por cada 230 nacidos vivos a los 45 años ¹⁸, aunque

en otras series se han reportado cifras tan altas como 1 caso por cada 34 nacidos vivos a esta edad materna ¹⁴

Un tema que aún se encuentra en estudio son las causas de la no disyunción de los cromosomas que lleva a la aparición del síndrome de Down. Varios estudios proponen alteraciones en la vía de los folatos, necesaria para el metabolismo de los grupos metilo, que incluye la metilación del ADN e interviene en el control de la expresión de genes ^{11,15}

Otras características clínicas del síndrome de Down

El abanico formas de presentación del síndrome de Down y anomalías asociadas a esta entidad es amplio e incluye diversos grados de déficit cognitivo y características fenotípicas típicas que nos llevan a sospechar el diagnóstico con una alta probabilidad de acierto. Además, esta población tiene una expectativa de vida menor y en su mayoría es debido a malformaciones cardiacas, leucemia e infecciones respiratorias recurrentes, siendo las cardiopatías las que ocupan el primer como se comentó en apartados anteriores ^{1,13}.

El fenotipo característico del Síndrome de Down incluye perfil facial y puente nasal planos, braquicefalia con occipucio aplanado y fontanelas amplias, boca pequeña con macroglosia, paladar estrecho y anormalidades dentarias, pabellones auriculares displásicos y de implantación baja, pliegue epicántico, fisuras palpebrales con inclinación hacia arriba, iris con manchas de Brushfield, cuello corto y con exceso de piel ¹.

Las extremidades también presentan peculiaridades como clinodactilia, manos anchas y pequeñas, pliegue palmar transverso, espacio entre el primero y segundo dedo de los pies e hiperlaxitud articular ¹³.

Los problemas oculares son uno de los más comunes en este grupo poblacional quienes presentan estrabismo en un 25 – 57%, errores refractivos (hipermetropía, miopía, astigmatismo) en un 35 - 76% y nistagmo en un 18 a 22%, además se observa una incidencia aumentada de cataratas, opacidades corneales y ocasionalmente glaucoma. Otra alteración importante es la pérdida de la audición, que puede ser congénita en el 15% de los casos o muchas veces ir asociada a otitis media recurrente, la misma que se ve en el 50 – 70% de la población con Síndrome de Down y muchas veces es la causa de la hipoacusia ¹³.

Otra característica frecuente son las alteraciones esqueléticas de las que la más representativa es la inestabilidad de la articulación atlanto axial, que se puede apreciar en el 8% al 63% de los pacientes con Síndrome de Down dependiendo de las series, siendo la mayoría de ellas asintomáticas pero exponiendo a los individuos que la padecen a un riesgo aumentado de lesiones medulares ante impactos en la región cervical así como en las actividades de impacto como la práctica de deportes de contacto ¹⁷.

Las anormalidades gastrointestinales se presentan en el 5% de los casos siendo lo más característico la atresia o estenosis duodenal asociada a veces con páncreas anular, seguido de ano imperforado

y atresia esofágica con fístula traqueoesofágica; también es más frecuente encontrar casos de enfermedad de Hirschprung y enfermedad celiaca ^{13,18}.

En lo hematológico existe una prevalencia aumentada de enfermedades malignas como leucemia, llegando a tener un riesgo relativo de 10 a 20 con un riesgo acumulado de 2% a los 5 años y 2.7% a los 30; constituyen el 2% de todas las leucemias linfáticas agudas pediátricas y el 10% de las leucemias mieloides agudas. Este aumento de los casos parece estar asociado a mutaciones en el gen GATA 1 que actúa como factor de transcripción esencial para la diferenciación de las líneas eritroides y megacariocíticas cuya mutación lleva a una producción descontrolada de megacariocitos inmaduros ¹⁸.

En los niños con síndrome de Down se evidencian alteraciones tanto en la inmunidad celular como humoral, en gran parte relacionadas a modificaciones del gen regulador de la autoinmunidad localizado en el cromosoma 21 lo cual lleva a defectos estructurales y funcionales del timo, se evidencia una reducción en el conteo de leucocitos y linfocitos, expresión excesiva de IgA e IgG con una pobre producción de IgM lo que produce una respuesta exagerada a antígenos alimentarios y autoantígenos además de una producción escasa de anticuerpos que empeora con los años; a todo esto se suma una reducción significativa de linfocitos T CD4+ con un aumento paralelo de linfocitos T CD8+, CD3+ y CD5+ llevando a un aumento de la citotoxicidad. Estas alteraciones pueden estar relacionadas tanto con la deficiencia de linfocitos T así como defectos intrínsecos de los linfocitos B. Así también, estas alteraciones de la autoinmunidad producen un aumento de la prevalencia de enfermedades endócrinas como enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto y diabetes mellitus tipo 1 ⁹.

Las enfermedades del aparato respiratorio también se ven aumentadas, siendo el asma y la apnea obstructiva de sueño las más prevalentes en esta población. Esta última condición se llega a ver hasta en el 65% de los pacientes con síndrome de Down, incluso en aquellos que no son obesos pero que aun así presentan mayor predisposición debido a las alteraciones esqueléticas y de tejidos blandos ^{13,19}. Otras de las condiciones pulmonares encontradas son enfermedades parenquimatosas, aspiración crónica, infecciones pulmonares más frecuentes y graves que en la población general y desórdenes vasculares que junto con las cardiopatías congénitas y alteraciones en las vías aéreas superiores incrementan el riesgo de hipertensión pulmonar ¹⁰

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Debido a la importancia y a la alta prevalencia de alteraciones cardiovasculares en pacientes con síndrome de Down, estas han sido ampliamente estudiadas poniendo especial énfasis en describir las cardiopatías estructurales, pero hasta la actualidad poco se ha estudiado a aquellos paciente que, teniendo un corazón anatómicamente normal, presentan alteraciones en la función cardiaca que implican un riesgo para la vida, como por ejemplo síndrome de Wolff Parkinson White o síndrome de QT largo, datos que se puede evidenciar mediante una prueba accesible y rápida como lo es el electrocardiograma; es por esta razón que en el presente estudio se plantea describir las características electrocardiográficas en niños con diagnóstico de Síndrome de Down sin cardiopatía

congénita, lo cual servirá como base para nuevos estudios sobre el tema y para poner en alerta sobre la existencia de patología cardíaca en pacientes con Síndrome de Down con corazones aparentemente sanos.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

En esta investigación planeamos resolver la siguiente pregunta de investigación: ¿cuáles son los parámetros electrocardiográficos más frecuentes en pacientes pediátricos con Síndrome de Down sin cardiopatía congénita?

JUSTIFICACIÓN

A pesar de ser ampliamente conocida la necesidad de realizar un screening cardiológico a los niños con Síndrome de Down desde la etapa neonatal, el método aceptado para realizarlo es el ecocardiograma, con el cual se detectan sobre todo cardiopatías estructurales; lo novedoso de este estudio será describir las alteraciones electrocardiográficas en pacientes con síndrome de Down sin cardiopatía congénita, para conocer y definir la prevalencia de condiciones que pueden poner en riesgo su vida aun teniendo corazones anatómicamente normales, lo cual permitirá realizar un diagnóstico oportuno y brindar un tratamiento temprano que evite complicaciones, al tiempo que se realice prevención primaria del riesgo de muerte súbita; esto servirá para ampliar el conocimiento que se tiene actualmente acerca de la afección cardiovascular en el Síndrome de Down.

OBJETIVO GENERAL

Describir las características electrocardiográficas de los pacientes pediátricos con Síndrome de Down sin cardiopatía congénita atendidos por primera vez en el servicio de Cardiología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido entre el 01 de enero de 2019 al 31 de diciembre de 2020.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Describir los parámetros electrocardiográficos de los pacientes con síndrome de Down con lo establecido como normal para su edad.
2. Medir los segmentos e intervalos electrocardiográficos básicos de los pacientes con síndrome de Down.
3. Describir los trastornos en la conducción atrioventricular e interventricular en el electrocardiograma de superficie de 12 derivaciones de los pacientes con síndrome de Down.
4. Describir las características de la repolarización ventricular (segmento QT) en el electrocardiograma de superficie de 12 derivaciones de los pacientes con síndrome de Down.

- Identificar los trastornos del ritmo cardiaco en los pacientes con Síndrome de Down sin cardiopatía congénita.

HIPÓTESIS

No procede la realización de una hipótesis dada la naturaleza de este estudio, el mismo que fue de tipo observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo.

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de estudio:

Se propone un estudio de tipo observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo para el análisis de los parámetros electrocardiográficos en pacientes pediátricos, con Síndrome de Down sin cardiopatía congénita atendidos por primera vez y obtenidos del expediente clínico del servicio de Cardiología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido entre el 01 de enero de 2019 al 31 de diciembre de 2020.

Universo de estudio:

Criterios de inclusión:

- Expedientes de pacientes con síndrome de Down atendidos por primera vez en el servicio de cardiología del INP desde el 01 de enero de 2019 al 31 de diciembre de 2020.
- Expedientes de pacientes que cuenten con electrocardiograma de 12 derivaciones realizado en el servicio de cardiología del INP.

Criterios de exclusión:

- Expedientes de pacientes con presencia de cualquier defecto cardiaco anatómico, congénito o adquirido, diagnosticado mediante clínica o ecocardiograma.
- Expedientes de pacientes con síndrome de Down que hayan sido intervenidos quirúrgicamente para corrección de cardiopatías.

Variables de estudio.

Nombre de la Variable	Definición Conceptual	Tipo de Variable	Medición de la Variable
Fecha de nacimiento	Es el tiempo de vida desde el nacimiento hasta la fecha actual.	Intervalo	Día, mes, año.

Fecha de primera valoración en el servicio de cardiología	Es el momento en el que el paciente es captado por primera vez por el servicio de cardiología del INP quedando registrado en el expediente clínico electrónico.	Intervalo	Día, mes, año
Edad	Tiempo de vida de una persona, desde la fecha de su nacimiento hasta una fecha determinada.	Intervalo	Meses
Sexo	Conjunto de las peculiaridades que caracterizan los individuos de una especie dividiéndolos en masculinos y femeninos, aquí será dada según los genitales externos.	Nominal	1. Masculino 2. Femenino
Lugar de procedencia	Entidad federativa donde vive el paciente.	Nominal	Catálogo INEGI
Comorbilidades	Condición médica que existe simultáneamente, pero con independencia de otra en un paciente.	Nominal	Nombre de la condición adicional al diagnóstico de síndrome de Down.
Frecuencia cardíaca	Número de latidos cardíacos en 1 minuto, se valorará según la normalidad para la edad del paciente.	Intervalo	Latidos cardíacos por minuto.
Ritmo cardíaco	Sucesión de sístoles y diástoles, el mismo que en condiciones normales corresponde a un ritmo sistólico con frecuencia cardíaca normal para la edad del paciente.	Categoría dicotómica nominal	1. Sinusal 2. No sinusal
Intervalo PR	Representa la despolarización auricular y el retraso fisiológico que sufre el estímulo a su paso por el nodo auriculoventricular (AV). Se mide desde el inicio de la onda P hasta el inicio de la onda Q o de la onda R.	Intervalo	Duración en milisegundos
Duración del complejo QRS	Representa la despolarización ventricular. Se mide desde el inicio de la onda Q (o de la onda R en ausencia de onda Q) hasta el final de la onda S.	Intervalo	Duración en milisegundos
Duración de la onda P	Representa la despolarización de las aurículas. Está compuesta por la superposición de la actividad eléctrica de ambas aurículas.	Intervalo	Duración en milisegundos
Intervalo QT	El intervalo QT se mide desde el inicio del complejo QRS hasta el final de la onda T. Representa la duración de la sístole eléctrica ventricular (el conjunto de la	Intervalo	Duración en milisegundos

	despolarización y repolarización ventricular); varía en dependencia de la frecuencia cardiaca, por lo que se debe corregir su valor según la frecuencia cardiaca. El QTc es normal entre 350 ms y 440 ms.		
Intervalo QT corregido por frecuencia cardiaca Fórmula Basset	Intervalo QT corregido según la frecuencia cardiaca ya que este varía según la FC: disminuye a frecuencias cardiacas rápidas y aumenta a frecuencias cardiacas lentas.	Intervalo	Duración en milisegundos.
Intervalo T pico - Tfinal	Intervalo medido desde el punto más alto de la onda T hasta el final de la misma y que representa la dispersión transmural de la repolarización.	Intervalo	Duración en milisegundos.
Eje de QRS	Es la dirección del vector total de la despolarización de los ventrículos o la dirección principal del estímulo eléctrico a su paso por los ventrículos. Entre -30° y 90° el eje es normal.	Intervalo	Grados
Segmento ST	Es la línea entre el final del complejo QRS y el inicio de la onda T. Normalmente debe ser isoelectrico, caso contrario indica isquemia cardiaca.	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Isoeléctrico 2. Supradesnivel 3. Infradesnivel
Transición de onda T	Derivación precordial en el que la onda T cambia de negativa a positiva.	Cuantitativa discreta	V1, V2, V3, V4, V5, V6
Taquiarritmias	Aumento de la frecuencia cardiaca por encima de los límites normales para la edad.	Categórica dicotómica	<ol style="list-style-type: none"> 1. Si 2. No
Tipo de taquiarritmia	Clasificación de la taquiarritmia según sus características.	Nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Latido sinusal prematuro. 2. Taquicardia sinusal 3. Taquicardia auricular 4. Fibrilación auricular 5. Flutter auricular 6. Taquicardia intranodal. 7. Vía accesoria (WPW) 8. Latidos ventriculares prematuros 9. Taquicardia ventricular 10. Fibrilación ventricular

Bradiarritmias	Frecuencia inferior a la normal para la edad, consecuencia de una alteración en la formación del impulso cardíaco, o en su conducción, a cualquier nivel del tejido especializado en la transmisión del mismo.	Categórica dicotómica nominal	Si No
Tipo de bradiarritmia	Clasificación de la bradiarritmia según sus características.	Categórica policotómica nominal	1. Bloqueo AV de 1er grado 2. Bloqueo AV de 2do grado MOBILZ 1 3. Bloqueo AV de 3er grado MOBILZ 2 4. Bloqueo AV de 3er grado
Bloqueos intraventriculares	Trastorno parcial o total de la conducción del impulso eléctrico cardíaco a nivel ventricular, por alteración de alguno de los fascículos o ramas del haz de His.	Categórica policotómica Nominal	1. Bloqueos de rama derecha. 2. Bloqueos de rama izquierda. 3. Bloqueos de la subdivisión anterior de la rama izquierda. 4. Bloqueos de la subdivisión posterior de la rama izquierda
Crecimiento de cavidades	Crecimiento de cavidades cardíacas, bien sea por dilatación o por hipertrofia del músculo cardíaco.	Nominal	1. Dilatación AD 2. Dilatación AI 3. Hipertrofia VD 4. Hipertrofia VI 5. Hipertrofia biventricular

Tamaño de muestra

Muestreo a conveniencia del periodo comprendido entre el 01 de enero de 2018 al 31 de diciembre de 2020 con los pacientes con síndrome de Down atendidos por primera vez en el servicio de cardiología del INP.

Plan de análisis

Elaboración de base de datos en Excel que incluya las variables de estudio, posteriormente se exportará al paquete estadístico SPSS versión 21, a través del cual se va a realizar el análisis descriptivo. Las variables de tipo categóricas (nominales y ordinales) se analizarán como frecuencias y proporciones y las variables de intervalo o numéricas continuas a través de promedios, desviación estándar, distribución percentilar y valores Z; estos análisis descriptivos se estratificarán por grupos etarios.

RESULTADOS

Características demográficas:

Durante el periodo de estudio, comprendido entre el 01 de enero de 2018 al 31 de diciembre de 2020, se recolectó una muestra de 40 pacientes con Síndrome de Down (SD) sin cardiopatía congénita atendidos por primera vez en el servicio de cardiología del INP; de esos, únicamente 30 contaban con su primer electrocardiograma de 12 derivaciones, siendo este el número de muestra con el que se trabajó.

La muestra se conformó por 12 pacientes de sexo masculino y 18 de sexo femenino. La media de edad fue 26.2 meses, con un mínimo de 0 meses (1 día de vida) y un máximo de 207 meses (17 años).

El lugar de procedencia de los pacientes fue el siguiente:

Tabla 1. Lugar de procedencia.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Guerrero	2	6.7	6.7	6.7
	CDMX	13	43.3	43.3	50.0
	Veracruz	3	10.0	10.0	60.0
	Hidalgo	1	3.3	3.3	63.3
	Querétaro	1	3.3	3.3	66.7
	EEUU	1	3.3	3.3	70.0
	Estado de México	9	30.0	30.0	100.0
	Total	30	100.0	100.0	

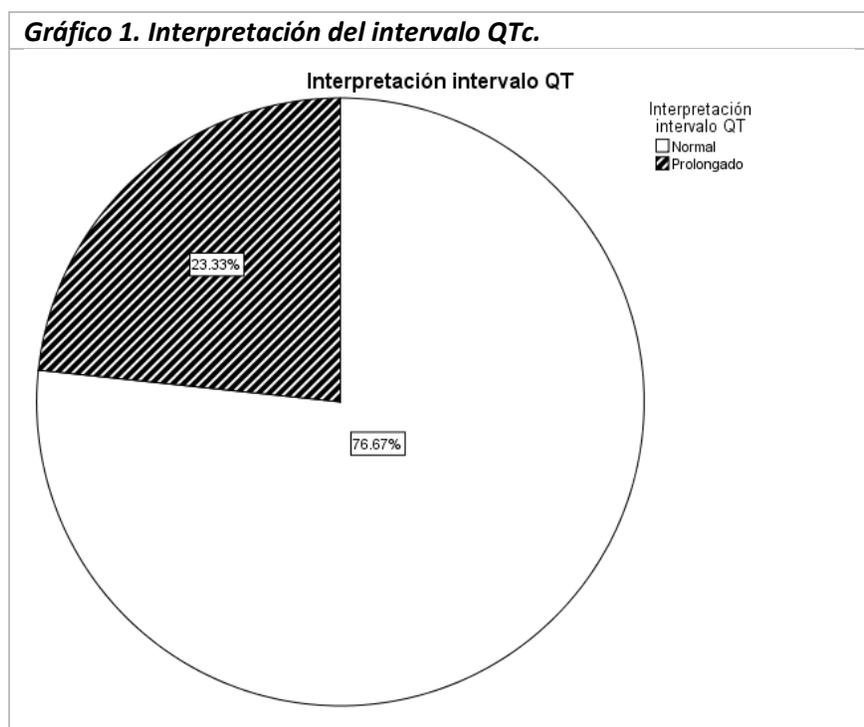
Únicamente 4 pacientes presentaron SD como única condición, sin comorbilidades acompañantes; en contraparte, el resto de la muestra presentó una o más comorbilidades, llegando de un total de 52 entidades distintas. Dentro de estas, 16 correspondieron a patologías funcionales o estructurales del sistema digestivo, 7 a alteraciones del aparato respiratorio, 4 a problemas refractivos o anatómicos del ojo y sus anexos, y las restantes fueron misceláneas.

Electrocardiograma de 12 derivaciones:

En cuanto al ritmo, 29 de los 30 pacientes presentaron un ritmo sinusal. Así también, 29 pacientes presentaron una frecuencia cardíaca dentro de parámetros normales para la edad y sólo 1 paciente presentó taquicardia, con una FC mínima de 88 lpm y una máxima de 166 lpm y una media de 130 lpm.

El intervalo PR fue normal para la edad en 86.7% de los pacientes, siendo prolongado en 3.3% y corto en el 10%. El complejo QRS se mantuvo normal en 28 pacientes, siendo estrecho en 2, sin encontrarse casos de QRS ancho.

En cuanto intervalo QT corregido para la frecuencia cardiaca mediante la fórmula de Bazet, este se encontró normal en el 76.7% de los pacientes, siendo prolongado en el 23.3% de los casos, con una duración máxima de 497 milisegundos.



De los pacientes con QTc prolongado, el 100% correspondió al género femenino, que fueron en total 7 de los 30 pacientes, sin presentarse ningún caso de QTc prolongado en el género masculino. LA asociación entre intervalo QTc prolongado y sexo femenino fue estadísticamente significativa ($p = 0.014$).

La duración del segmento T pico – T final fue normal en 90% de los casos y prolongada en el 10%, con un mínimo de 43 milisegundos y un máximo de 111 milisegundos. El intervalo QTc prolongado se presentó junto con segmento T pico – T final prolongado en 3 pacientes, que corresponde al 10% del total.

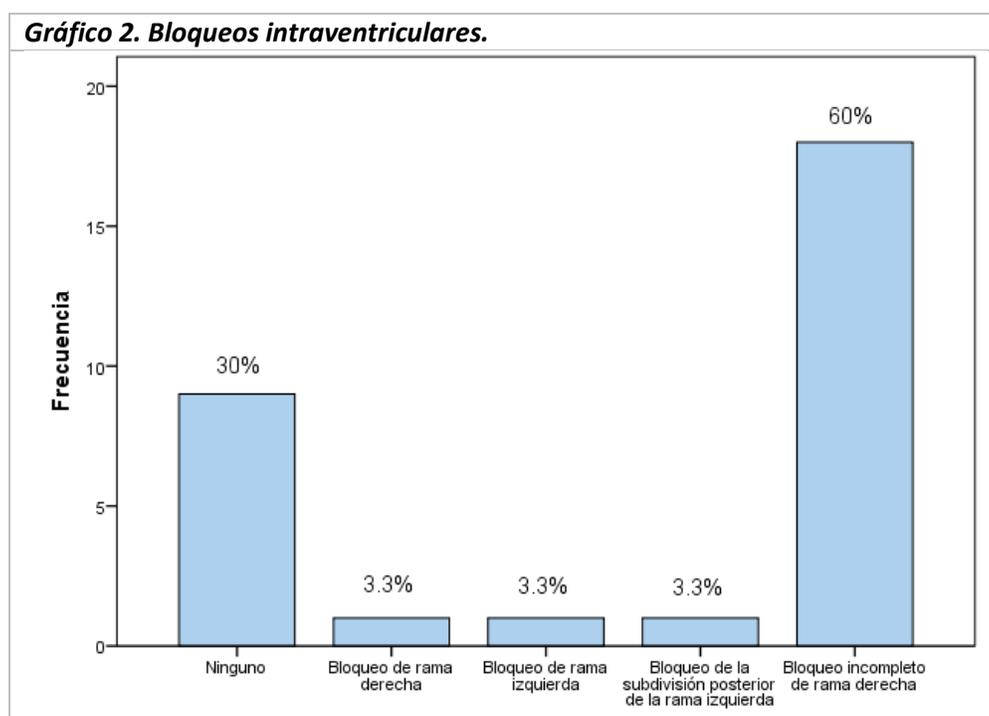
El eje cardiaco fue el esperado para la edad en 28 pacientes y anormal en 2 de ellos, en los que 1 se presentó desviado a la derecha (161°) y 1 con desviación extrema (-169°).

El segmento ST fue isoelectrico en el 86.7% de los pacientes, presentando supradesnivel en el restante 13.3%, lo que corresponde a 4 pacientes, de los cuales 3 fueron del sexo femenino.

La transición de la onda T en las derivaciones precordiales se vio en su mayoría en V4 en 12 pacientes, seguido de V3, V2, V1 y V2, con nueve, cinco y dos casos en los últimos dos respectivamente.

Dentro de los trastornos del ritmo cardiaco, sólo 1 paciente presentó taquiarritmia, la misma que correspondió a una vía accesoria (Wolf Parkinson White) en una paciente femenina de 11 meses de edad. Las bradiarritmias se presentaron en 3 pacientes, lo que corresponde al 10% de la muestra, y se trataron de dos bloqueos auriculo ventriculares de primer grado y un bloqueo auriculo ventricular de segundo grado MOBITZ 2.

Se encontró que 21 pacientes (70%) presentaron bloqueos intraventriculares, de estos, 18 presentaron bloqueo incompleto de rama derecha, 1 bloqueo completo de rama derecha, 1 bloqueo completo de rama izquierda y 1 bloqueo de la subdivisión posterior de rama izquierda.



Del total de la muestra, 15 pacientes mostraron patrón de crecimiento de cavidades cardiacas, teniendo 7 de ellos un patrón de hipertrofia biventricular, 1 patrón de hipertrofia de ventrículo derecho, 1 patrón de hipertrofia de ventrículo izquierdo y 1 patrón de dilatación de aurícula derecha. El crecimiento de cavidades se presentó con más frecuencia en pacientes de sexo femenino que en sexo masculino.

Tabla 2. Tabla de contingencia Sexo – Crecimiento de cavidades cardiacas

Sexo	Masculino	Femenino	Total	Crecimiento de cavidades cardiacas					
				Ninguno	Dilatación de AD	Hipertrofia de VI	Hipertrofia de VD	Hipertrofia biventricular	
	Recuento			6	2	1	1	2	12
	% dentro de Sexo			50.0%	16.7%	8.3%	8.3%	16.7%	100.0%
	% dentro de Crecimiento de cavidades cardiacas			40.0%	66.7%	100.0%	25.0%	28.6%	40.0%
	Recuento			9	1	0	3	5	18
	% dentro de Sexo			50.0%	5.6%	0.0%	16.7%	27.8%	100.0%
	% dentro de Crecimiento de cavidades cardiacas			60.0%	33.3%	0.0%	75.0%	71.4%	60.0%
Total	Recuento			15	3	1	4	7	30
	% dentro de Sexo			50.0%	10.0%	3.3%	13.3%	23.3%	100.0%
	% dentro de Crecimiento de cavidades cardiacas			100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

DISCUSIÓN

Las cardiopatías congénitas representan uno de los principales problemas de salud en niños con Síndrome de Down. Sin embargo, en este estudio donde incluimos únicamente pacientes con SD sin cardiopatía estructural, confirmada mediante ecocardiograma, encontramos que son muchas las alteraciones electrocardiográficas en esta población.

El presente estudio mostró que los niños con SD tuvieron, casi en su totalidad, una frecuencia cardiaca normal para la edad, mostrando taquicardia sinusal en un único caso. Esto concuerda con el trabajo de Al-Biltagi et al, quien encontró que la población con SD presentó una frecuencia cardiaca mayor que el grupo control, con una diferencia estadística pero no clínicamente significativa³. En contraparte, el estudio de Milagros Caro y colaboradores, encontraron frecuencias cardiacas bajas en pacientes con SD en comparación con la población sin esta condición⁵. En lo que concuerdan ambos estudios es en la presencia de un compromiso en la automaticidad cardiaca en personas con SD, con una actividad simpática disminuida y una persistencia del tono vagal durante el ejercicio, lo que puede explicar una respuesta cardiaca inadecuada o no esperable ante la actividad física.

Uno de los hallazgos más relevantes dentro de este estudio fue la presencia de QTc largo en 7 de los 30 pacientes del estudio, que corresponde al 23.3%. Se ha visto que la prolongación de este intervalo predispone a quienes lo padecen, a presentar arritmias ventriculares polimórficas (*Torsada de Pointes*), fibrilación ventricular, síncope y muerte súbita cardiaca^{22,23}. Aproximadamente un 10 – 20% de las muertes súbitas cardiacas son producidas en enfermedades presentes en corazones estructuralmente sanos, entre las que predominan síndrome de QT largo, síndrome de Brugada, síndrome de QT corto congénito y taquicardia ventricular polimorfa²¹.

En pacientes con QT largo, se ha visto que un QTc > 500ms, el sexo femenino, el genotipo QTL2/QTL3 y la aparición arritmias a pesar del tratamiento con beta bloqueadores, son factores de riesgo para muerte súbita²². En nuestro estudio, todos los casos de QTc largo se presentaron en pacientes femeninas, las mismas que correrían un riesgo mayor de muerte súbita; además, si bien ninguno de los pacientes tuvo un QTc > 500ms, hubo varios que se acercaron a ese valor, encontrándose QTc de 483 ms, 491 ms y 497 ms entre los más prolongados. Este definitivamente es un echo importante al cual deberíamos poner atención, ya que muchas de las veces, el intervalo QT no es valorado de forma debida en la consulta médica, pudiendo llevar a resultados catastróficos como la muerte súbita.

Otro importante índice electrocardiográfico que se midió fue el intervalo entre el pico y el final de la onda T (T pico – T final), el mismo que representa la dispersión transmural de la repolarización epicárdica, teniendo la onda T una polaridad similar al complejo QRS²⁴. Se ha visto que, en pacientes con síndrome de QT largo, la asociación de este con un intervalo T pico – T final prolongado, se correlaciona con un riesgo mayor de presentar arritmias ventriculares. En nuestro estudio, 3 pacientes con intervalo QTc largo (10%) presentaron concomitantemente prolongación del T pico – T final, lo que nuevamente, aumenta el riesgo de llegar a una muerte súbita.

Se encontró que el 13.3% de los pacientes tuvo un supradesnivel del segmento ST. Si bien, las desviaciones anormales del segmento ST nos deben hacer sospechar de condiciones como isquemia miocárdica, pericarditis, miocarditis o alteraciones hidroelectrolíticas, también puede verse en hipertrofia grave del ventrículo derecho o izquierdo²⁵. En nuestro estudio, 3 de los 4 pacientes que presentaron supradesnivel del ST, presentaron también un crecimiento de cavidades, correspondiendo a dilatación de aurícula derecha, hipertrofia de ventrículo izquierdo e hipertrofia biventricular respectivamente, pudiendo explicar esto el supradesnivel del ST en estos pacientes.

Hay varios estudios en donde se reporta un aumento de los casos de síndrome de Wolff Parkinson White en pacientes con SD, como es el caso del estudio llevado a cabo por Cabeza-Ruiz en el que encontró este síndrome en tres atletas con SD, que al momento se encontraban asintomáticos. En nuestro estudio, a pesar de contar con una muestra pequeña, encontramos síndrome de WPW en 1 paciente, lo que nos debe alertar a que, la incidencia de WPF en estos pacientes puede ser mayor que la de la población sin SD, predisponiendo a complicaciones como fibrilación auricular que podría progresar a fibrilación ventricular y muerte súbita²⁶.

Otro de los trastornos de la conducción encontrados fueron 2 pacientes con bloqueo AV de primer grado y 1 bloqueo de segundo grado MOBILTZ 2. Existe el reporte de aumento de alteraciones en la conducción auriculo ventricular en pacientes con SD, pero en estos estudios se encuentran en su mayoría relacionados a defectos anatómicos del septo atrioventricular, como lo reportan Caro et al⁵. Recordando que en nuestro estudio los pacientes no presentaban cardiopatías estructurales, debemos pensar en otras causas de estos bloqueos, que podrían explicarse por alteraciones con defectos en los canales auriculoventriculares, no evidentes en el ecocardiograma.

Algo que nos llamó la atención es la elevada prevalencia de bloqueos intraventriculares, llegando a presentarse en el 70% de los pacientes estudiados, tratándose en su mayoría de bloqueos incompletos de rama derecha, lo que pone en evidencia el aumento de las alteraciones en la conducción en pacientes con SD. En concreto, la elevada frecuencia de bloqueos incompletos de rama derecha puede ser explicada a que, en pacientes con SD se ha encontrado que la rama derecha del Haz de His es particularmente larga y emerge de un haz de His desplazado inferiormente, con hipoplasia del fascículo anterior, dando como resultado el hallazgo de rSr en las derivaciones precordiales del lado derecho^{5, 27}.

Por último, encontramos un patrón de hipertrofia biventricular en 7 pacientes, hipertrofia del VD en 4 pacientes e hipertrofia del VI en un paciente; esto usualmente es un hallazgo presente en pacientes con SD que cuentan además con condiciones como CIA, CIV o Tetralogía de Fallot, pero no ha sido reportado en niños con SD y corazones estructuralmente sanos, como es el caso de nuestro estudio, en el que si bien, no mostraron crecimiento ventricular en el electrocardiograma, sí muestran un patrón de hipertrofia en el electrocardiograma. Esto sugiere que podrían haber otros

factores, como por ejemplo, cambios en la resistencia eléctrica del tórax de estos pacientes, que condicionen estos patrones de hipertrofia y que deberían ser estudiados a posterioridad²⁸.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

El número de muestra fue reducido debido a la dificultad para encontrar niños con niños con síndrome de Down que no tuvieran cardiopatía congénita; además, no todos contaban con electrocardiograma en sus expedientes clínicos.

Otra de las limitaciones fue el carácter retrospectivo del estudio, ya que esto no permite tener un control estricto de los datos recolectados.

CONCLUSIONES

En este estudio se hizo evidente que, en los pacientes con síndrome de Down, la frecuencia de alteraciones en el electrocardiograma es elevada, aun sin tener alteraciones cardiacas estructurales en el ecocardiograma, habiendo hallazgos tan importantes y que ponen en peligro la vida de estos pacientes como son síndrome de QT largo y el síndrome de Wolff Parkinson White, los mismos que pueden llevar a resultados fatales como la muerte súbita.

Es necesario continuar estudiando este tema, quizás en estudios prospectivos, que incluyan a un número mayor de pacientes, para de esta forma determinar entidades clínicamente relevantes en pacientes con síndrome de Down sin cardiopatía congénita, como las encontradas en el presente estudio, ya que representan un riesgo latente para estos niños, a quienes, por presentar un corazón estructuralmente sano, generalmente se deja de dar seguimiento cardiológico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Agarwal G, Neerja, Kabra Madhuilka. Diagnosis and Management of Down Syndrome. *Indian J Pediatrics*. 2014 Jun. 81(6):560–567.
2. Pfitzer C, Helm P, Rosenthal L. Dynamics in prevalence of Down syndrome in children with congenital heart disease. *European Journal of Pediatrics*. 2017 Nov 10. 177:107–115.
3. Al- Biltagi M, Serag A, Hefidah M. Evaluation of cardiac functions with Doppler echocardiography in children with Down syndrome and anatomically normal heart. *Cardiology in the Young*. 2013 Ene. 23, 174–180.
4. Cabeza-Ruiz R, Beas-Jiménez J, Centeno-Prada R, Naranjo J. Examen de aptitud deportiva en jóvenes activos con síndrome de Down. *Hallazgos electrocardiográficos. Revista Andaluza de Medicina del Deporte*. 2009 Feb 16. 2(2):52-5.
5. Caro M, Conde D, Pérez-Riera A, Almeida A, Baranchuk A. The electrocardiogram in Down syndrome. *Cardiology in the Young*. 2015 Jun. 25, 8–14.
6. Versacci P, Di Carlo D, Digilio M, Marino B. Cardiovascular disease in Down syndrome. *Current Opinion in Pediatrics*. 2018 Oct. 30:616–622.
7. Rubens J, Del Pozo B, Pablos J, Calderón C, Castrejón R. Malformaciones cardíacas en los niños con síndrome de Down. *Revista Española de Cardiología*. 2003 May 29. 56(9):894-9.
8. Barban A, Olivini N, Cantarutti N, Cali F. Differences in morbidity and mortality in Down syndrome are related to the type of congenital heart defect. *American Journals of Medical Genetics*. 2020 Mar 16. 45: 1-9.
9. Calderón-Colmenero J, Flores A, Ramírez S, Patiño E. Resultados en la corrección quirúrgica de la cardiopatía congénita en el síndrome de Down. *Archivos de Cardiología de México*. 2003 Nov 26. 34: 39-44
10. Hassan Banjar H. Pulmonary Hypertension (PHT) in Patients with Down Syndrome: The Experience in a Tertiary Care Center in Saudi Arabia. *Pulmonary and Respiratory Medicine*. 2012 Feb 8. 2:115-120.
11. Iellamo F, Galante A, Legramante J, Lippi M. Altered autonomic cardiac regulation in individuals with Down syndrome. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005 Jul 13. 289: 87-91
12. Fernhall B, Otterstetter M. Attenuated responses to sympathoexcitation in individuals with Down syndrome. *Journal of Applied Physiology*. 2007 Feb 3. 94: 2158 - 2165.
13. Ostermaler Kathryn. Down syndrome: Clinical features and diagnosis. UptoDate. Wolters Kluwer. 2019 Mar 18. Disponible en: https://www-uptodate-com.pbidi.unam.mx:2443/contents/down-syndrome-clinical-features-and-diagnosis?search=Down%20syndrome&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
14. Ostermaler Kathryn. Down syndrome: Management. UptoDate. Wolters Kluwer. 2019 Mar 27. Disponible en: https://www-uptodate-com.pbidi.unam.mx:2443/contents/down-syndrome-management?search=Down%20syndrome&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2

15. Sierra-Romero M, Navarrete E, Canún S, Reyes A, Valdés J. Prevalencia del síndrome de Down en México utilizando los certificados de nacimiento vivo y de muerte fetal durante el periodo 2008-2011. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*. 2014 Nov 13. 71(5):292-297
16. Solano L, Aparicio-Osorio M, Romero-Ramírez J. Prevalencia e incidencia de cardiopatías congénitas en el Servicio de Cardiología Pediátrica del Hospital Central Militar; enero 2006-enero 2010. *Revista de Sanidad Militar México*. 2015 Mar. 9:171-178
17. Márquez-González H, Yáñez-Gutiérrez L, Rivera-May Jimena, López-Gallegos D, Almeida E. Análisis demográfico de una clínica de cardiopatías congénitas del Instituto Mexicano del Seguro Social, con interés en el adulto. *Archivos de Cardiología de México*. 2017 Sep 27. 392: 1-9.
18. Asim A., Kumar A., Muthuswamy S. Down syndrome: an insight of the disease". *Journal of Biomedical Science*. 2015 Jun. 22:41-50.
19. Roizen N., Magyar C., Kuschner E., Sulkes S., Druschel C. A Community Cross-Sectional Survey of Medical Problems in 440 Children with Down Syndrome in New York State. *The Journal of Pediatrics*. 2013 Nov 13. 164(4):871-876
20. Benhaourech S., Drighill A., El Hammiri A. Congenital heart disease and Down syndrome: various aspects of a confirmed association. *Cardiovascular Journal of Africa*. 2016 Oct. 27(5):287-290.
21. Calvo, C. F. (2015, 15 mayo). Síndrome del QT largo y muerte súbita cardiovascular. *scielo.sld.cu*.http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-2552015000300010
22. Molina, Z. R. (2012, 5 abril). Actualización sobre el síndrome de QT largo congénito. *scielo.sld.cu*.http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002012000200001
23. Pérez Boscá, J. L. (2011). El síndrome del QT largo. *Revista española de anestesiología y reanimación*, 58(3), 137–138.

ANEXO 1

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES																
Actividades	2020					2021										
	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov
Búsqueda bibliográfica	x	x														
MARCO TEORICO Antecedentes Planteamiento del Problema		x	x													
Justificación, Objetivos /General y Específicos)			x	x												
Material y métodos			x	x												
Plan de análisis				x	x											
Recolección de la información						x	x	x	x							
Procesamiento de la información						x	x	x	x							
Análisis de la información									x	x	x					
Redacción de la Tesis												x	x	x	x	
Presentación de tesis																x