

Artículo Original

Estudio caso-control de infecciones que requieren Hospitalización en niños con Síndrome de Down.

Dra. Soraya Araya¹, Biol. Gabriela Sanabria¹, Dra. Dolores Lovera¹, Dr. Silvio Apodaca¹, Dra. Julia Acuña¹ y Dr., M. en C., Antonio Arbo

1Departamento de Pediatría. Instituto de Medicina Tropical; 2Universidad Nacional de Asunción, Paraguay.

Case-control study of infections requiring hospitalization in children with Down syndrome.

Objective. Identify the leading infectious causes of hospitalization of children with Down syndrome who are hospitalized in a referral hospital and assess whether conditions Down syndrome to a worse outcome for patients. Materials and Methods: A retrospective, case-control, of patients <15 years with Down syndrome hospitalized in the Institute of Tropical Medicine between 2000-2008 by infectious disease. The control group was formed by patients of the same sex, age and diagnosis without Down syndrome (ratio 1:3) in hospital, comparing the clinical, laboratory and evolution. Results were hospitalized in the study period 32 patients with Down syndrome (control group, n = 96), with an average age of 39 + Male 48 months and relationship / Fem 1.7:1. Thirteen patients (41%) with Down syndrome had associated congenital heart disease. Pneumonia (n = 24, 75%) and infections of skin and soft tissue (n = 5, 15%) were the main causes of hospitalization. More Down syndrome patients admitted afebrile (28% vs. 2%, p <0.01), with normal blood leukocyte count or leukopenia (63% vs. 26%) (p = 0.0001) and bacteremic (16% vs. 4%, p <0.05). Patients with Down syndrome and pneumonia more often required admission to mechanical ventilation [8 / 21 (38%) vs. 8 / 63 (12%), p = 0.015], more days of supplemental O2 (6.4 + 3 vs. 3 + 2, p <0.05) and longer hospital stay (10 + 6.5 vs. 6.4 + 3 days, p <0.05). The mortality rate observed in both groups was similar (3% in patients with Down syndrome vs. 1% in the control group). Conclusion: This study shows that Down syndrome patients who are hospitalized for infectious pictures most popular courses without fever, and less frequently reactive hematological changes, showing higher prevalence of bacteremia, and severity of respiratory infections.

Keywords: Children, Infections, Genetics syndromes.

Resumen

Objetivo. Determinar las principales causas infecciosas de hospitalización de niños con síndrome de Down que se hospitalizan en un

hospital de referencia y evaluar si el síndrome de Down condiciona a una peor evolución de los pacientes.

Materiales y Métodos: Estudio retrospectivo, caso-testigo, de pacientes <15 años con síndrome de Down hospitalizados en el Instituto de Medicina Tropical entre 2000-2008 por patología infecciosa.

El grupo testigo lo formaron pacientes del mismo sexo, edad y diagnóstico sin síndrome de Down (proporción 1:3) hospitalizados, comparándose las características clínicas, laboratoriales y evolución.

Resultados: Se hospitalizaron en el periodo de estudio 32 pacientes con síndrome de Down (grupo testigo, n=96), con una edad media de 39 + 48 meses y relación Masc/Fem 1.7:1. Trece pacientes (41%) con síndrome de Down presentaban cardiopatía congénita asociada. Las neumonías (n=24, 75%) y las infecciones de piel y partes blandas (n=5, 15%) representaron las principales causas de hospitalización. Más pacientes con síndrome de Down ingresaron afebriles (28% vs 2%, p<0.01), con recuento leucocitario sanguíneo normales o leucopenia (63% vs 26%) (p=0.0001) y bacterémicos (16% vs 4%, p<0.05).

Los pacientes con síndrome de Down y neumonía requirieron más frecuentemente ingreso a asistencia respiratoria mecánica [8/21 (38%) vs 8/63 (12%), p=0,015], más días de suplemento de O₂ (6.4 + 3 vs 3 ± 2, p<0.05), y hospitalización más prolongada (10 + 6.5 vs 6.4 ± 3 días, p<0.05). La tasa de mortalidad observada en ambos grupos fue similar (3% en pacientes con síndrome de Down vs 1% en el grupo control).

Conclusión: El presente estudio demuestra que pacientes con síndrome de Down que se hospitalizan por cuadros infecciosos cursan más frecuentemente sin fiebre, y con menor frecuencia de cambios hematológicos reactivos, exhibiendo mayor prevalencia de bacteriemia, y severidad de las infecciones respiratorias.

Palabras Claves: Cuadros infecciosos, niños, síndromes genéticos.

Introducción

El síndrome de Down constituye la anomalía cromosómica más frecuente en niños nacidos vivos, y se asocia a una variedad de características dismórficas, malformaciones congénitas (principalmente cardiopatías) y déficit inmunológico (1). Además representa la causa más frecuente de retraso mental (2).

La sobrevivencia de los pacientes con síndrome de Down ha mejorado marcadamente en las últimas décadas, y actualmente más del 90% de los niños superan la edad de 1 año, cuando esta figura era menor del 50% hace 50 años (3). Los pacientes con síndrome de Down fallecen principalmente por causa de la cardiopatía congénita y a complicaciones infecciosas, seguido por cáncer.

Múltiples alteraciones inmunológicas explican la susceptibilidad de niños con síndrome de Down a infecciones. Referente a la inmunidad innata, es frecuente encontrar en pacientes con síndrome de Down alteración de la quimiotaxis de neutrófilos, disminución del número de células NK, disminución de la producción de citocinas así como disminución de la expresión de receptores de membrana. En lo que respecta a la inmunidad adquirida, se ha observado que los niños con síndrome de Down presentan un timo más pequeño que niños normales y exhiben reducción de los valores de los diferentes subtipos de linfocitos que alcanzan su mayor significancia durante la niñez, mejorando posteriormente con la edad.

Los subtipos de células T y B están disminuidos por debajo del 10° percentil de las cifras normales en casi el 90% de los niños con síndrome de Down, y por debajo del 5° en el 60%. Asociado a las alteraciones cuantitativas de los linfocitos, el aspecto cualitativo o funcional igualmente se halla comprometido. Aunque con frecuencia los niveles séricos de inmunoglobulinas observados en pacientes con síndrome de Down es normal, la respuesta proliferativa de

linfocitos T a fitohemaglutinina así como en respuesta a antígenos los niveles de anticuerpos como la IgA en las mucosas que se observan pueden ser menores, aunque existe mucha variabilidad individual. Existen además factores no inmunológicos que aumentan la susceptibilidad a las infecciones, como por ejemplo, la anatomía anormal de las vías aéreas y del oído, la macroglosia, la cardiopatía congénita, la hiperreactividad de las vías respiratorias, así como la incapacidad relativa para manejar las secreciones.

Con la mejoría de las técnicas quirúrgicas correctivas de cardiopatías congénitas en estos pacientes, las infecciones representan una de las principales causas de hospitalización en niños con síndrome de Down. De ahí que conocer el comportamiento de las patologías infecciosas en esta población y su evolución resulta importante con el objeto de diseñar estrategias que permitan mejorar la sobrevivencia y calidad de vida de este grupo de niños. De ahí el objetivo del presente estudio de determinar las principales causas infecciosas de hospitalización de niños con Síndrome de Down en un hospital de referencia y evaluar si el síndrome de Down condiciona a una peor evolución de los pacientes

Materiales y métodos

Sitio del estudio.

El estudio se llevó a cabo en el Instituto de Medicina Tropical de Asunción. Esta institución constituye un centro de referencia de patología infecciosa aguda y de enfermedades tropicales, siendo la mayor parte de los pacientes referidos desde otros centros asistenciales de menor complejidad en su mayoría del Departamento Central del país (80%) y menos frecuentemente del resto del país.

Diseño y población de estudio.

El estudio fue de carácter retrospectivo, caso-testigo, de pacientes menores de 15 años con

síndrome de Down hospitalizado en el Instituto de Medicina tropical entre los años 2000 y 2008 por patología infecciosa. El grupo testigo lo formaron pacientes del mismo sexo, edad y diagnóstico sin síndrome de Down (proporción 1:3) hospitalizados en el mismo tiempo (dentro de las 4 semanas) que los casos. Se analizaron y compararon las características clínicas, laboratoriales y evolución de la patología infecciosa en niños con y sin síndrome de Down. Se hizo énfasis en la presencia de comorbilidad asociada como cardiopatía congénita, hipotiroidismo o cáncer.

Análisis estadístico.

Se calcularon las medias de las variables paramétricas y las proporciones de las variables ordinarias. Se utilizó la t de Student para la comparación de las variables paramétricas y la chi cuadrada para el contraste de proporciones. Se consideró como estadísticamente significativa una $p < 0.05$.

Resultados

Ciento veintiocho pacientes formaron parte del estudio, de los cuales 32 pacientes fueron con síndrome de Down y 96 pacientes formaron el grupo testigo. La edad media de ambos grupos fue similar (39 ± 48 meses en pacientes con síndrome de Down vs $30,09 \pm 33$ meses del grupo testigo, NS). Igualmente no hubo diferencias en la distribución de sexos en ambos grupos (relación masculino / femenino de 1,7/1 en el grupo de estudio comparado con 1,5/1 en el testigo).

21 pacientes (65%) con síndrome de Down tenían una comorbilidad asociada, siendo la más frecuente la presencia de cardiopatía congénita la cual se observó en 13 pacientes (41%), seguida por la presencia de reflujo gastroesofágico (4 pacientes, 12.5%), y menos frecuentemente hipotiroidismo ($n=2$) y enfermedad onco-hematalógica ($n=2$).

Tabla 1. Características evolutivas de las infecciones respiratorias en pacientes con Síndrome de Down

Variable	Down n=21	No Down n= 62	P
Edad media	39±47 m	30±33	ns
Días de internación	10±6,5	6,4± 3	<0,05
Cambio de ATB	4 (19%)	1(1,6%)	0.01
Días suplemento de O2	6±3	3±1,5	<0,05
ARM	8 (38%)	8 (12%)	0,015
Mortalidad	1 (3%)	1(1,6%)	ns

La causa infecciosa más frecuente de hospitalización en pacientes con síndrome de Down fue la neumonía la cual motivó la hospitalización de 24 niños (75%), seguida por la infección de piel y partes blandas (n=5, 16%), gastroenteritis (n=2, 6%) y meningitis bacteriana (1, 3%).

Al comparar las características específicas de los procesos infecciosos en ambos grupos de estudio, los pacientes con síndrome de Down ingresaron con menor tiempo de evolución ($2,7 \pm 3.3$ días) que la contrapartida de niños sin enfermedad subyacente ($5,5 \pm 4.7$ días) ($p<0.05$) y fue más frecuente observar la ausencia de fiebre en el marco de una infección grave en los pacientes con síndrome de Down.

En este sentido, 9 pacientes (28%) con síndrome de Down e infección que requirió hospitalización no reportaron fiebre ni se constató al ingreso mientras que esta misma situación solo se observó en 2 casos en el grupo testigo (2%) ($p<0.01$).

La calidad de la respuesta inflamatoria en términos laboratoriales se evaluó a través del análisis de la respuesta leucocitaria sanguínea en ambas poblaciones. Mientras que solo 25 pacientes (26%) del grupo testigo no exhibió al ingreso incremento leucocitario, el 63% de los

pacientes (n=20) con síndrome de Down ingresaron con recuento leucocitario normal o disminuido ($p<0.05$). La presencia de bacteriemia fue igualmente más frecuente en pacientes con síndrome de Down (5/32 pacientes, 16% vs 4/96, 4%, $p<0.05$).

La evolución de las infecciones en pacientes con síndrome de Down difirió de la observada en niños sin el síndrome, reflejado por el mayor tiempo de hospitalización del grupo afecto ($9,2 \pm 5,5$ días vs $6,4 \pm 3,5$ días, $p<0,05$).

En forma particular se comparó la evolución de pacientes con neumonía, la cual se observó en 21 pacientes con síndrome de Down lo cual se comparó con 62 pacientes sin el síndrome (tabla). No hubo diferencias en la edad media de ambos grupos (39 ± 47 meses vs 30 ± 33 meses). Los pacientes con síndrome de Down requirieron más días de suplemento de oxígeno (6 ± 3 días vs $3 \pm 1,5$ días, $p<0.5$), mayor frecuencia de cambio de antibióticos a uno de mayor complejidad o espectro (19% vs 1.6%, $p=0,01$), así como de asistencia respiratoria mecánica (38% vs 12%, $p=0,015$). La mortalidad fue similar en ambos grupos (1% vs 1%).

Discusión

Diferentes estudios laboratoriales y observaciones clínicas revelan la predisposición de los niños con síndrome de Down a infecciones severas. El síndrome de Down se ha asociado a descenso en la actividad de los neutrófilos así como también a niveles séricos de inmunoglobulina bajos, el descenso en los linfocitos T. Además deficiencias en oligoelementos como la deficiencia de Zinc observada en los niños con esta patología se han propuesto como factores explicativos de la deficiente respuesta inmunológica ante infecciones en este tipo de pacientes.

En series similares donde se han comparado pacientes con sepsis y síndrome de Down versus pacientes sin síndrome de Down, la presencia de síndrome de Down se ha reconocido como asociado a mayor riesgo de mortalidad (hasta del 30%).

En cuanto a patología infecciosa como causa de internación nuestro estudio confirma lo reportado por otras series donde se demuestran que las infecciones del tracto respiratorio representan la causa más frecuente de hospitalización, la cual se observó como causa en el 75% de nuestros casos.

Es importante destacar que nuestro estudio demuestra que las características importantes de relevancia clínica para los que asisten a niños con síndrome de Down. Dos de los elementos más importantes en la evolución de pacientes con sospecha de infección que requiere hospitalización con frecuencia están ausentes en niños con síndrome de Down como lo son la presencia de fiebre (la cual estuvo ausente en más de la cuarta parte de los niños con síndrome de Down, 28%) así como la ausencia de leucocitosis. El 26% de los niños con síndrome de Down no presentaron al ingreso leucocitosis, e incluso exhibía leucopenia a pesar de estar gravemente infectados.

Esta respuesta inflamatoria deficiente coincide con la mayor frecuencia de observación de bacteriemia en pacientes con síndrome de Down al compararlos con una población similar de niños sin cromosomopatía subyacente y hospitalizados con enfermedades infecciosas similares a los pacientes del grupo afecto de la cromosomopatía (16% vs 4%).

Aunque la mortalidad de los pacientes con síndrome de Down que se hospitalizaron con complicaciones infecciosas no fue mayor que la contrapartida de niños sin el síndrome, varios elementos objetivan la mayor severidad del curso clínico de la infecciones en el síndrome de Down. La estratificación por patología respiratoria permitió demostrar que los niños con síndrome de Down que se hospitalizan por neumonía presentan mayor duración del requerimiento de oxígeno, mayor frecuencia de necesidad de asistencia respiratoria mecánica así como estancia hospitalaria más prolongada, habiendo sido todas estas variables estadísticamente significativas.

Conclusión

El presente estudio demuestra que los pacientes con síndrome de Down que se hospitalizan por cuadros infecciosos cursan más frecuentemente sin fiebre, con menor frecuencia de cambios hematológicos reactivos, exhiben mayor prevalencia de bacteriemia, y severidad de las infecciones respiratorias.

Referencias

1. Romano C, Pettinato R et al . Is there a relationship between zinc and the peculiar comorbidities of Down syndrome? *Down Syndr Res Pract* 2002;8:25-8
2. Beatrij L,P Bloemmers, Marceline van Furth et al. Down Syndrome: A Novel Risk Factor for Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis- A Prospective Birth Cohort Study. *Pediatrics* 2007;120:1076-80

3. National Birth Defects Prevention Network. Birth defect surveillance data from selected states, 1989-1996. *Teratology* 2000; 61: 86-158.
4. Turner S, Sloper P, Cunningham C, Knussen C. Health problems in children with Down's syndrome. *Child Care Health Dev* 1990;16:83-97.
5. Yang Q, Rasmussen SA, Friedman JM. Mortality associated with Down's syndrome in the USA from 1983 to 1997: a population-based study. *Lancet* 2002; 359: 1019-25.
6. Barkin RM, Weston WL, Humbert JR, Maire F. Phagocytic function in Down syndrome - I. Chemotaxis. *J Ment Defic Res* 1980;24:243-9.
7. Khan AJ, Evans HE, Glass L, Skin YH, Almonte D. Defective neutrophil chemotaxis in patients with Down syndrome. *J Pediatr* 1975;87:87-9.
8. Cossarizza A, Ortolani C, Forti E et al. Age-related expansion of functionally inefficient cells with markers of natural killer cells activity in Down's syndrome. *Blood* 1991;77:1263-70.
9. Murphy M, Hyun W, Hunte B, Levine AD, Epstein LB. A role for tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma in the regulation of interleukin-4-induced human thymocyte proliferation in vitro. Heightened sensitivity in the Down syndrome (trisomy 21) thymus. *Pediatr Res.* 1992;32:269-726.
10. Larocca LM, Lauriola L, Ranelletti FO, et al. Morphological and immunohistochemical study of Down syndrome thymus. *Am J Med Genet Suppl.* 1990;7:225-230.
11. de Hingh YC, van der Vossen PW, Gemen EF, et al. Intrinsic abnormalities of lymphocyte counts in children with down syndrome. *J Pediatr.* 2005;147:744-747.
12. Murphy M, Lempert MJ, Epstein LB. Decreased level of T cell receptor expression by Down syndrome (trisomy 21) thymocytes. *Am J Med Genet Suppl.* 1990;7:234-237.
13. Rigas D, Elsasser P, Hecht F. Impaired in vitro response of circulating lymphocytes to phytohemagglutinin in Down's syndrome: dose and time-response curves and relation to cellular immunity. *Int Allergy Immunol* 1970;39:587-608.
14. Roizen NJ, Patterson D. Down's syndrome. *Lancet.* 2003;361: 1281-1289.
15. Garrison M, Jeffries H, Christakis D. Risk of death for children with Down syndrome and sepsis. *J Pediatr* 2005;147:748-52.
16. Hilton JM, Fitzgerald DA, Cooper DM. Respiratory morbidity of hospitalized children with trisomy 21. *J Pediatr Child Health* 1999;35:383-6.
17. Bloemers BLP, van Furth AM, Weijerman ME et al. Down syndrome: a novel risk factor for respiratory syncytial virus bronchiolitis-A prospective birth-cohort study. *Pediatrics* 2007;120:e1076-e1081.
18. Loh RK, Harth SC, Thing YH, Ferrante A. Immunoglobulin G subclass deficiency and predisposition to infection in Down's syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 1990;9:547-51.
19. Lockitch G, Puterman M, Godolphin W, Sheps S, Tingle AJ, Quigley G. Infection and immunity in Down syndrome: a trial of long-term low oral doses of zinc. *J Pediatr* 1989;114:781-7.

Solicitud de Sobretiros:

Prof. Dr. Antonio Arbo.
Instituto de Medicina Tropical
Avda. Venezuela y Florida.
Email: antonioarbo@hotmail.com