

ORIGINAL

Infecciones respiratorias, síndrome de Down y cardiopatías congénitas: Estudio CIVIC 21

C. Medrano López^{a,*}, L. García-Guereta Silva^b, J. Lirio Casero^c, J. García Pérez^c y en representación del Grupo CIVIC, Grupo de Trabajo de Infecciones de la Sociedad Española de Cardiología Pediátrica y Cardiopatías Congénitas

^aCardiología Pediátrica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^bCardiología Pediátrica, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^cPediatría Social, Hospital Universitario Niño Jesús, Madrid, España

Recibido el 9 de julio de 2008; aceptado el 10 de noviembre de 2008
Disponible en Internet el 7 de mayo de 2009

PALABRAS CLAVE

Infección respiratoria;
Síndrome de Down;
Cardiopatía
congenital;
Epidemiología;
Hospitalización;
Bronquiolitis;
Virus respiratorio
sincitial

Resumen

Introducción: Se comparan las tasas de hospitalización por infección respiratoria aguda en niños con cardiopatías congénitas significativas sin síndrome de Down y en niños con síndrome de Down, con y sin cardiopatías, menores de 24 meses.

Material y métodos: Estudio epidemiológico, multicéntrico (53 hospitales), observacional y prospectivo, de octubre de 2006 a abril de 2007. Se siguió a 1.085 pacientes; 806 sin síndrome de Down y con cardiopatía significativa y 279 con síndrome de Down: 135 con cardiopatía significativa, 38 con cardiopatías leves y 105 sin cardiopatía.

Resultados: Ingresaron 147 (13,1%) pacientes (intervalo de confianza del 95%, 11,2–15,2%) por infecciones respiratorias. Las tasas en niños sin y con síndrome de Down fueron del 11 frente al 19,1%. Entre los últimos, el 26,3%, con cardiopatías no significativas; el 23%, con cardiopatías significativas, y el 11,4%, sin cardiopatía. El diagnóstico principal (59,4%) fue bronquiolitis. Se identificó algún germen en el 36,2%. La tasa de ingreso específica por virus respiratorio sincitial fue del 4,4%, con diferencias entre los niños sin y con síndrome de Down (el 3,2 frente al 7,8%) y entre los grupos con síndrome de Down con cardiopatías no significativas (15,8%), cardiopatías significativas (9,3%) y sin cardiopatía (3%). Había recibido profilaxis contra el virus respiratorio sincitial el 83,4 frente al 39,9% de los niños sin y con síndrome de Down. No hubo diferencias en el tiempo ni en la gravedad de las estancias.

Conclusiones: Las hospitalizaciones por infecciones respiratorias y específicamente por virus respiratorio sincitial predominan en los niños con síndrome de Down, y entre ellos, en

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: consmelu@yahoo.es (C. Medrano López).

los que tienen cardiopatías leves y escasa inmunoprofilaxis frente al virus respiratorio sincitial.

© 2008 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Respiratory infection;
Down's syndrome;
Congenital heart
disease;
Epidemiology;
Hospitalisation;
Bronchiolitis;
Respiratory syncytial
virus

Respiratory infections, Down's syndrome and congenital heart disease: The CIVIC 21 study

Abstract

Introduction: We compare hospitalisation rates for acute respiratory tract infection in children younger than 24 months with significant congenital heart disease without Down's syndrome with those with Down's syndrome with or without congenital heart disease.

Material and methods: This was an epidemiological, multicentre (53 Spanish hospitals), observational and prospective study, from October 2006 to April 2007. A total of 1085 patients were followed-up, of which 806 did not have Down's syndrome and 279 with Down's syndrome: 135 with significant, 38 with non significant and 105 without congenital heart disease.

Results: A total of 147 patients (13.1%; 95% CI, 11.2–15.2%) required hospitalisation due to respiratory infection. Rates in patients without and with Down's syndrome were 11% vs 19.1%. In the Down's group, 26.3% had no significant, a 23% had significant and 11.4% had no congenital heart disease. The main diagnosis was bronchiolitis (59.4%). An infectious agent was found in 36.2% cases. The specific admission rate due to respiratory syncytial virus was 4.4%, with differences in children without vs with Down's syndrome (3.2% vs 7.8%). In the Down's patients we found rates of 15.8%, 9.3% and 3% in the non-significant, significant and no congenital heart disease. Immunoprophylaxis against respiratory syncytial virus rates were 83.4% vs 39.9% in no Down's versus Down's syndrome patients. No differences were found in hospital stay or the severity.

Conclusions: Hospital admission rates due to respiratory infection, and specifically respiratory syncytial virus, were higher in the Down's patients, particularly in the group with no significant congenital heart disease and low immunoprophylaxis against respiratory syncytial virus.

© 2008 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Las infecciones respiratorias son la causa más frecuente de hospitalización en menores de 2 años¹ en los países desarrollados, con máximos estacionales que aparecen, en el hemisferio norte, durante los meses de otoño e invierno². En ciertos grupos de riesgo, como los niños con cardiopatías congénitas hemodinámicamente significativas, prematuros y los pacientes con enfermedad pulmonar crónica, este tipo de infecciones incrementan la morbimortalidad y retrasan o complican las intervenciones programadas³⁻⁷.

Otro de los grupos de riesgo para sufrir una infección respiratoria grave lo constituyen los niños con cromosomopatías, como la trisomía 21 o el síndrome de Down, deleción 22q11⁸. Prácticamente todos los niños con síndrome de Down tienen alteraciones morfológicas de las vías respiratorias superiores y algunos de ellos pueden presentar dismorfia de las vías inferiores y del propio desarrollo pulmonar⁹. También es frecuente que estos niños presenten

diferentes grados de alteración inmunitaria¹⁰, hipertensión pulmonar, incluso aunque no presenten defectos estructurales cardíacos o éstos sean de poca relevancia¹¹, e hipotonía muscular. Todos estos factores los convierten en una población especialmente vulnerable a las infecciones respiratorias; éstas son más frecuentes y más graves, ya que progresan fácilmente hacia una infección más severa con afectación de vías bajas (bronquitis, bronquiolitis y neumonía)^{8,12}.

Para prevenir las infecciones respiratorias se han desarrollado medidas profilácticas, como la vacunación contra *Haemophilus*, neumococo, gripe, varicela, o la recomendación de inmunoprofilaxis pasiva contra el virus respiratorio sincitial (VRS) durante la estación de riesgo en ciertos grupos, como prematuros, niños con cardiopatías congénitas o problemas respiratorios¹³⁻¹⁵. Las recomendaciones de inmunización para la población con síndrome de Down incluyen muchas de estas vacunas, pero no la profilaxis sistemática contra el VRS, salvo que se trate de niños con

síndrome de Down y cardiopatía congénita significativa, prematuridad o enfermedad respiratoria crónica.

En España, el Estudio CIVIC, en sus primeras dos estaciones, describe la epidemiología de las infecciones respiratorias en niños menores de 24 meses con cardiopatías congénitas hemodinámicamente significativas. Entre ellos, los pacientes con síndrome de Down tenían mayor riesgo^{16,17}. Otros estudios recientes¹⁸ describen el síndrome de Down como un factor de riesgo específico para hospitalización por bronquiolitis por VRS.

El objetivo principal del estudio ha sido comparar las hospitalizaciones por infecciones respiratorias de los pacientes menores de 24 meses sin síndrome de Down y con cardiopatía significativa y las de los pacientes con síndrome de Down, distinguiendo aquellos con cardiopatía significativa, cardiopatía no significativa y sin cardiopatía.

Los objetivos secundarios son describir los factores de riesgo en relación con el ingreso, el cumplimiento y la eficacia de las medidas profilácticas, la descripción de los cuadros clínicos y su gravedad, así como el manejo habitual. Se describen los estudios microbiológicos orientados a identificar los gérmenes causales.

Material y métodos

Estudio epidemiológico, multicéntrico, nacional, observacional y prospectivo, sin intervención sobre la práctica clínica habitual. El estudio ha sido promovido por la Sociedad Española de Cardiología Pediátrica y Cardiopatías Congénitas (SECPC). Se ha realizado en 53 hospitales públicos españoles (apéndice 1) de los cuales 16 tenían investigadores principales (15 hospitales de referencia con cirugía cardíaca infantil y 1 hospital de referencia de pediatría social) y 37, investigadores colaboradores (hospitales con cardiología pediátrica). A todos los pacientes con diagnóstico de síndrome de Down, trisomía 21, se les realizó ecocardiograma para descartar una cardiopatía congénita antes de entrar en el estudio, ya fuera al nacimiento o en el momento de ser controlado por la unidad de pediatría social. El protocolo, cuaderno de recogida de datos y documento de consentimiento informado, fue revisado y aprobado por el comité ético del Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, y se obtuvo el consentimiento informado y firmado de los padres o tutores antes de la inclusión en el estudio.

El estudio se ha desarrollado con inclusión de pacientes del 1 de octubre de 2006 al 31 de marzo de 2007 y el seguimiento, hasta el 30 de abril de 2007, periodo en el que se registró el evento hospitalización. Únicamente se consideró a los pacientes cuyo seguimiento fuera de más de 1 mes. El estudio finalizó previamente si el paciente falleció o se retiró por otro motivo.

Se incluyó a los pacientes que cumplían el criterio de edad menor de 24 meses y cardiopatía hemodinámicamente significativa (con insuficiencia cardíaca, necesidad de medicación cardiológica, cianosis, estenosis valvulares severas, miocardiopatías y/o hipertensión pulmonar). Un segundo grupo de pacientes estaba formado por los menores de 24 meses con diagnóstico cromosómico de trisomía 21. Los niños con cardiopatía significativa tenían recomendación de recibir inmunoprofilaxis contra el VRS¹⁵ independiente-

mente de que se tratara de trisomía 21 o no. Para el resto de los niños con síndrome de Down y cardiopatías no significativas (por ejemplo, foramen oval permeable, ductus arterioso persistente pequeño, comunicaciones interventriculares musculares restrictivas, estenosis leve de ramas pulmonares) o sin cardiopatía, no se recomendó la inmunoprofilaxis contra el VRS, salvo otro criterio médico.

Se registraron los datos al comienzo y al final del estudio y se realizó una visita intermedia. Los datos fueron recogidos por un investigador de cada uno de los hospitales, presencialmente cuando los pacientes acudían al hospital o por teléfono en el caso de los pacientes con síndrome de Down sin cardiopatía. Se entrevistó personalmente a los padres o cuidadores sobre factores de riesgo. Se obtuvo información del calendario vacunal mediante la revisión de las cartillas de salud infantil y en los casos de hospitalización, se obtuvo copia de los informes de alta y se completó la información pendiente (cultivos u otros) mediante contacto con el médico responsable del ingreso. Se definió hospitalización por infección respiratoria cuando éste era el diagnóstico principal en el informe de alta. Se agruparon siguiendo la codificación ICD-10¹⁹ en infecciones de vías respiratorias altas (J00-J06) y gripe (J10-J11), neumonía (J12-J18), bronquiolitis (J20-J21) y otras infecciones de vías bajas (J22). Se excluyeron las infecciones respiratorias que eran diagnósticos secundarios durante ingresos por otro motivo (como los ingresos para cirugía cardíaca). También se excluyó a los pacientes con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o que participaran en ensayos clínicos.

VARIABLES

Se incluyeron datos demográficos y sociales: sexo, fecha de nacimiento, edad gestacional, peso actual, asistencia a guardería (concepto ampliado que incluye si acude a centro de estimulación precoz), lactancia materna, hermanos menores de 11 años, exposición al tabaco, nivel de estudios de los padres. Datos clínicos: si presentaban o no cardiopatía congénita, con o sin repercusión hemodinámica, edad al diagnóstico de la cardiopatía, clasificación de la cardiopatía congénita en cianótica o acianótica según criterios publicados en estudios previos²⁰; cirugía cardíaca y su riesgo (adaptado al castellano)²¹ o cateterismo intervencionista; comorbilidad que incluye alteraciones cromosómicas (delección 22q11), enfermedades respiratorias crónicas, inmunodeficiencias; información sobre vacunas y profilaxis frente al VRS, de acuerdo con las recomendaciones de la Asociación Española de Pediatría (AEP)²² y la SECPC¹⁵. Datos de la hospitalización: tiempo de estancia, diagnóstico clínico al alta, gravedad (definida como muerte por la infección, ingreso en unidad de cuidados intensivos (UCI) o necesidad de ventilación mecánica, circulación extracorpórea (ECMO) o crisis de hipertensión pulmonar, derrame pleural que requiere drenaje, síndrome de disnea aguda u otra secuela renal, neurológica o gastrointestinal).

Los datos microbiológicos recogidos incluyeron el tipo de muestra y prueba diagnóstica según las prácticas habituales de cada hospital, así como los microorganismos detectados. La desnutrición se definió, según un peso inferior al percentil 3 en la visita basal o en el seguimiento, de acuerdo a las curvas de crecimiento españolas²³. La

inmunoprofilaxis incompleta frente al VRS fue definida de forma numérica (apéndice 2).

Análisis estadístico

Se realizó por estadísticos independientes. Se analizó conjuntamente a todos los pacientes incluidos y, comparativamente, a los pacientes con y sin síndrome de Down (los resultados se expresan como *odds ratio* [OR] e intervalo de confianza [IC] con límites superior e inferior del 95%). Se realizó un análisis inicial con la prueba de la χ^2 (variables categóricas) y la *t* de Student (variables continuas) para estudiar las diferencias entre los pacientes hospitalizados y los no hospitalizados. Se usó un modelo de regresión logística para identificar los factores de riesgo independientes, incluidos aquellos que tenían significación ($p < 0,05$) en el análisis bivariable. Los resultados se expresan como OR con IC del 95%.

Resultados

Se incluyó a 1.138 niños en el estudio, de los que fueron evaluables 1.085. Hubo pérdida de seguimiento de 26 (2,3%)

pacientes y 27 (el 2,4% de los incluidos) fallecieron por otras causas. Entre los 805 pacientes sin síndrome de Down y cardiopatía significativa el tipo más frecuente fue la acianótica en 437 (54,4%) frente a la cianótica con 338 casos (42%). Se incluyó a 288 niños con síndrome de Down, de los que 4 (1,4%) fallecieron. Fueron evaluables 279 niños, de ellos, 135 (48,6%) tenían cardiopatía hemodinámicamente significativa; 38 (13,7%), cardiopatía hemodinámicamente no significativa y 105 (37,8%) no tenían cardiopatía. Entre los que tenían síndrome de Down y cardiopatía el tipo más frecuente fue la acianótica en 146 (84,4%) frente a la cianótica con 23 (13,3%) casos.

El detalle de las variables estudiadas se refleja en las tablas 1 y 2, en que se compara a los que tenían y los que no tenían síndrome de Down.

En cuanto a vacunación e inmunoprofilaxis contra el VRS, no se encontraron diferencias significativas entre la población con síndrome de Down o sin él en cuanto a las tasas de vacunación completa contra *Haemophilus*, gripe, neumococo y varicela (fig. 1).

La profilaxis contra el VRS la recibió de forma completa el 39,9% de los niños con síndrome de Down frente al 83,4% de los que no lo tenían (diferencia significativa, $p < 0,001$). Entre los grupos con síndrome de Down, recibieron profilaxis

Tabla 1 Variables basales: demográficas, factores socioambientales

Variables	Sin síndrome de Down (n = 805)	Con síndrome de Down (n = 279)	p
Varones	480 (59,6%)	157 (56,3%)	NS
Mujeres	325 (40,4%)	122 (43,7%)	NS
Edad a la inclusión (meses), media (P ₇₅)	8,5 (13)	10 (15,7)	<0,01
Edad a la inclusión <6 meses	355 (44%)	100 (35,8%)	0,02
Prematuridad	112 (13,8%)	61 (21,9%)	0,025
PRN <2.000 g	51 (6,3%)	22 (7,9%)	NS
Peso inclusión <P ₃	322 (40%)	132 (47,3%)	0,028
Hermanos <11 años	384 (48%)	154 (55,4%)	0,039
Hermanos en guardería	284 (35,8%)	108 (39,3%)	NS
Acuden a guardería	69 (8,6%)	74 (26,5%)	<0,001
Lactancia materna	321 (39,8%)	87 (31,2%)	0,0139
Hábito tabáquico	279 (34,7%)	87 (31,2%)	NS
Padres universitarios	272 (33,8%)	131 (47%)	<0,001

NS: sin significación estadística; PRN: peso al nacer.

Los valores representan n (%), excepto donde se indica.

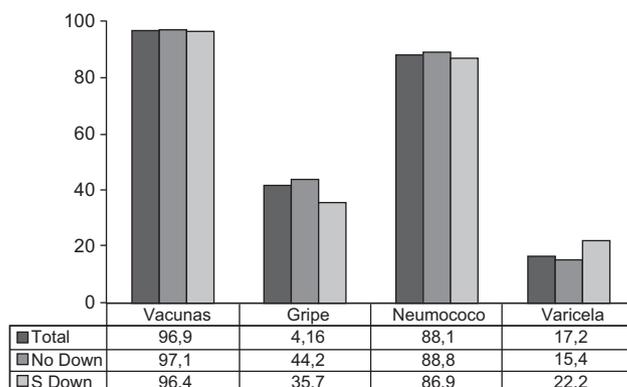
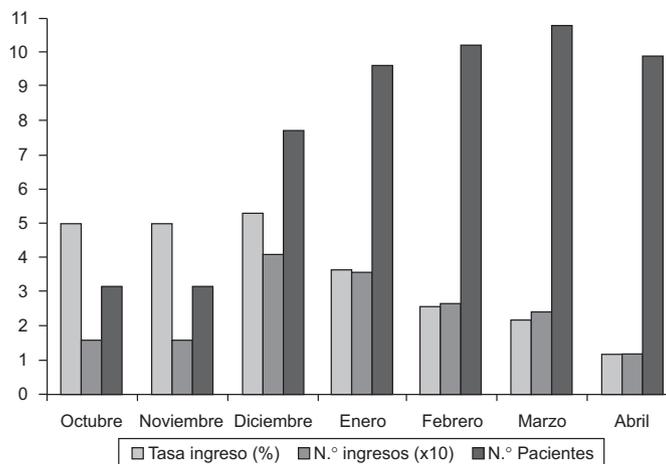


Figura 1 Tasas de vacunación (%). Vacunas incluye *Haemophilus*.

Tabla 2 Variables basales: comorbilidad, medicación

Variable	Sin síndrome de Down (n = 805)	Con síndrome de Down (n = 279)	p
Deleción 22q11	19 (2,4%)	0	<0,05
Sibilancias	48 (6%)	36 (12,9%)	<0,05
Anomalías de vía aérea	16 (2%)	6 (2,2%)	NS
Otra afección respiratoria	45 (5,6%)	8 (2,9%)	<0,05
Oxigenoterapia	21 (2,6%)	4 (1,5%)	NS
Inmunosupresión	19 (2,3%)	5 (1,8%)	NS

NS: sin significación estadística.

**Figura 2** Tasa, número de ingresos y pacientes seguidos mensuales.

el 74,6% de los que tenían cardiopatías significativas, el 13,2% con cardiopatías no significativas y el 5% de los sin cardiopatía (en estos últimos, por otras recomendaciones no cardiológicas).

La mediana de seguimiento total fue 146 días (percentiles 25 y 75 de 96 y 177 días). El 56,2% de los casos fueron incluidos al principio de la estación (octubre y noviembre) y, por lo tanto, fueron seguidos durante todo ese tiempo. Los niños con síndrome de Down tuvieron una mediana de seguimiento de 124 días (percentiles 25 y 75 de 89 y 165 días).

Con respecto a las hospitalizaciones, 147 pacientes (13,1%; IC del 95%, 11,2–15,2%) requirieron un total de 187 hospitalizaciones por infecciones respiratorias ya que 33 pacientes reingresaron. La distribución mensual de ingresos se detalla en la figura 2, con un máximo en diciembre seguido de noviembre y octubre. Los factores de riesgo significativos de ingreso general en el análisis multivariable se detallan en la tabla 3. La tasa de ingreso de los niños con síndrome de Down fue del 19,1 frente al 11% en los sin síndrome de Down, lo que supone un aumento significativo del riesgo de ingreso con una *odds ratio* de 1,9 (1,3–2,7). En el grupo con síndrome de Down hay diferencias significativas ($p < 0,05$) para el ingreso entre categorías según la presencia y la repercusión de la cardiopatía (tabla 4), con una tasa levemente mayor en aquellos con cardiopatías congénitas no significativas, seguidos de las significativas y, finalmente, de los que no tenían ningún tipo de cardiopatía.

La mediana de estancia fue de 7 días (similar en los que tenían o no tenían síndrome de Down) con un 25% de

Tabla 3 Regresión logística: factores significativos de riesgo o protectores de ingreso por infección respiratoria general

Variable	OR (IC del 95%)
Sibilancias	3,32 (1,91–5,77)
Hermanos menores de 11 años, en guardería o acudir a guardería	2,34 (1,55–3,54)
Síndrome de Down	1,66 (1,12–2,48)
Percentil ≥ 3	0,65 (0,45–0,95)
Mujer	0,62 (0,42–0,92)
Edad ≥ 12 meses	0,38 (0,24–0,62)

IC: intervalo de confianza; OR: *odds ratio*.

pacientes con menos de 4 días de ingreso en los que no tenían síndrome de Down y de 5 en los que lo tenían. Se precisó ingreso en cuidados intensivos en 49 (26,7%) de las hospitalizaciones, y no hubo diferencias en relación con el síndrome de Down: en 33 (28,4%) casos de los que no lo tenían y en 16 (22,9%) de los pacientes con síndrome de Down. Las diferencias no fueron significativas en las complicaciones y secuelas, pese a ser mayores entre los niños con síndrome de Down, con el 21,4 y el 10%, respectivamente, frente al resto, con el 13,4 y el 5,4%. Necesitaron ventilación mecánica un 14,7% de los pacientes con síndrome de Down y un 11,4% de los pacientes que no lo tenían.

Los diagnósticos clínicos fueron bronquiolitis en 111 (59,4%), infecciones de vías respiratorias altas en 21

Tabla 4 Ingresos de pacientes con síndrome de Down según presencia y repercusión de la cardiopatía

	No ingresa, n (%)	Ingresa, n (%)	Total, n (%)
Cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa	104 (77%)	31 (23%)	135 (100%)
Cardiopatía congénita no significativa	28 (73,7%)	10 (26,3%)	38 (100%)
Sin cardiopatía congénita	93 (88,6%)	12 (11,4%)	105 (100%)
Total	225 (80,9%)	53 (19,1%)	278(100%)

Tabla 5 Pruebas microbiológicas y resultados: virus (n = 187)

Patógeno	Pruebas realizadas, n (%)	Positivos sobre los realizados, n
VRS	148 (79,6%)	48
Adenovirus	40 (21,6%)	1
Influenza	42 (22,7%)	1
Parainfluenza	40 (21,6%)	3
Citomegalovirus	18 (9,7%)	2
VEB	13 (7%)	1
VVZ	10 (5,3%)	1

VEB: virus de Epstein-Barr; VRS: virus respiratorio sincitial; VVZ: virus de la varicela zoster.

Tabla 6 Pruebas microbiológicas y resultados: bacterias y hongos (n = 187)

Patógeno	Pruebas realizadas, n (%)	Positivos sobre los realizados, n
Neumococo	65 (35,1%)	8
Estreptococo	60 (32,6%)	1
<i>Haemophilus</i>	62 (33,5%)	9
Estafilococo	61 (33%)	5
<i>Pseudomonas</i>	56 (30,2%)	9
Atípicas	20 (10,8%)	1
Micobacterias	8 (4,8%)	0
Hongos	23 (12,4%)	4

(11,2%) y neumonía en 51 (27,3%). En el caso de los niños sin síndrome de Down, fueron: bronquiolitis en 66 (56,4%), infecciones de vías respiratorias altas en 17 (14,5%) y neumonía en 23 (19,7%). En los que tenían síndrome de Down: bronquiolitis en 45 (64,3%), infecciones de vías respiratorias altas en 4 (5,7%) y neumonía en 28 (40%), con diferencias significativas.

En cuanto al diagnóstico microbiológico, se encontró algún patógeno en 67 infecciones (el 36,2% de los ingresos); en 17 (el 9,2% de los ingresos, el 25,4% de los casos detectados) fue polimicrobiana. No hubo diferencias significativas entre los grupos con y sin síndrome de Down. Los estudios microbiológicos y sus resultados se detallan en las tablas 5 y 6.

El VRS fue detectado en 48 hospitalizaciones (el 32,4% de las pruebas realizadas, en su mayor parte mediante pruebas rápidas por inmunofluorescencia) de 46 pacientes, con una tasa de ingreso específica por infección demostrada por el virus del 4,2% (IC del 95%, 3,2–5,6). Hubo diferencias significativas ($p < 0,01$) en la incidencia de ingresos demostrados por VRS entre los niños con síndrome de Down (21; 7,8%) y los que no lo tenían (25; 3,2%) lo que supone una OR de 2,6 (IC del 95%, 1,4–4,7). También hubo diferencias significativas ($p = 0,03$) en el grupo de los niños con síndrome de Down según tuvieran o no cardiopatía y su repercusión (ingreso): 12 (9,3%) en el grupo con cardiopatía significativa, 6 (15,8%) en el grupo con cardiopatías congénitas hemodinámicamente no significativas y 3 (3%) en el grupo de niños con síndrome de Down sin cardiopatía. No hubo diferencias con el tipo de cardiopatía.

Los pacientes que tuvieron una profilaxis completa contra el VRS tuvieron una tasa de ingreso específica por infección demostrada a VRS del 3,3%, frente a los que fue incompleta o no la recibieron, con una tasa del 6,5%, con significación estadística ($p = 0,028$; OR = 0,45; IC del 95%, 0,22–0,94).

En el grupo de pacientes con inmunoprofilaxis incompleta ($n = 291$) hubo diferencias, pero no significativas ($p = 0,637$), en los ingresos por VRS demostrado entre los pacientes con síndrome de Down (12; 7,5%) y los que no lo tenían (7; 5,4%).

Se detectaron bacterias en 33 ingresos, *Haemophilus influenzae* fue la que más se relacionó con infecciones polimicrobianas (8/9). No hubo diferencias significativas en relación con las vacunaciones específicas para las bacterias más habituales (*Haemophilus*, neumococo) ni con el síndrome de Down.

Discusión

En nuestro estudio, comprobamos una mayor tasa de hospitalización por infecciones respiratorias en niños con síndrome de Down con o sin cardiopatía que en niños con cardiopatías severas sin síndrome de Down. Esta elevada incidencia de infecciones respiratorias puede producirse por condiciones relacionadas con el síndrome, como las alteraciones morfológicas de las vías respiratorias superiores e inferiores⁹, alteraciones inmunitarias¹⁰, hipertensión pulmonar, incluso en ausencia de defectos estructurales cardíacos, e hipotonía muscular⁸. Hemos comprobado que los factores de riesgo relacionados con el ingreso por infección respiratoria son más frecuentes en los niños con síndrome de Down: desnutrición, tener hermanos menores de 11 años, acudir a guardería (o similares, como ir a centros de estimulación precoz). Sin embargo, la edad significativamente mayor en los niños con síndrome de Down frente al resto no ha servido como factor protector.

La bronquiolitis y la infección demostrada por VRS son el cuadro clínico y el germen más frecuentemente encontrados. Los niños con síndrome de Down tuvieron una tasa

mayor de ingreso por infección debida a VRS (7,8%) que los con cardiopatía y sin síndrome de Down (3,2%). Otros estudios encuentran una incidencia de hospitalización por bronquiolitis por VRS en menores de 2 años con síndrome de Down del 15% (8/52)²⁴ y el 9,9%¹⁸ en cualquier caso, muy por encima de la incidencia en la población general (del 0,5–2% en Estados Unidos)^{1,25}. Las infecciones bacterianas en cuanto a tasas por neumococo son similares a otras series²⁶, pero son mayores las debidas a *H. influenzae* (germen de difícil detección)²⁷, *Pseudomonas* y estafilococo (más frecuente en infecciones hospitalarias). Estas diferencias podrían explicarse por el diseño del estudio que incluye todas las infecciones respiratorias (no sólo las neumonías, como en otros estudios) y que sólo exige haber ingresado por la infección respiratoria, no excluye a los pacientes de reciente alta por otro proceso, en concreto, tras una intervención.

Las vacunaciones son similares en ambos grupos y la inmunoprofilaxis contra el VRS claramente diferentes por las características de cada grupo: alta tasa en los niños sin síndrome de Down, ya que por su condición de cardiopatía hemodinámicamente significativa tenían la recomendación, y baja tasa en los niños con síndrome de Down y cardiopatía leve o sin cardiopatía, sólo administrada por otras recomendaciones (como prematuridad o enfermedad respiratoria). Nuestro estudio destaca que los niños con síndrome de Down y cardiopatías leves, sin apenas inmunización contra el VRS, son el grupo de mayor riesgo (tasa del 15,8%). Por el contrario, los niños con síndrome de Down y cardiopatías severas, altamente inmunizados, tienen menos riesgo que los anteriores (9,3%). Esta paradoja haría plantear que las cardiopatías leves, que no serían un factor de riesgo en otros pacientes, sí lo son en relación con el síndrome de Down, tanto para hospitalización por infección respiratoria en general como para infección por VRS. Por lo tanto, se debería considerar ampliar la recomendación de inmunoprofilaxis a este subgrupo de niños.

La gravedad de los ingresos, tasa de ingresos en cuidados intensivos y necesidad de ventilación mecánica, coincide con lo descrito en otras series de pacientes con cardiopatías congénitas^{6,24,28,29}. Pese a no ser significativas hay tasas mayores en cuanto a la gravedad de la infección y la presencia de síndrome de Down.

Este estudio refleja una mayor tasa de ingreso hospitalario por infecciones respiratorias para los pacientes con síndrome de Down, especialmente en los que tienen cardiopatías no significativas y escasa inmunización contra el VRS, que para los pacientes sin síndrome de Down, cardiopatías significativas y altas tasas de inmunización contra el VRS. Otros factores individuales, como la desnutrición, o factores ambientales, como tener más hermanos o acudir con más frecuencia a guardería o similares, son más frecuentes en los niños con síndrome de Down. Con estos datos y nuevos estudios deberían evaluarse medidas profilácticas específicas.

Limitaciones

Hemos recogido una muestra amplia de los pacientes nacidos en España con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa y los hemos seguido de forma

prospectiva para determinar su tasa de ingreso. Desconocemos la cifra total de pacientes con cardiopatía y también desconocemos datos de los pacientes elegibles que no quisieron participar en el estudio. Los pacientes con síndrome de Down proceden, en su mayoría, de centros con consultas de cardiología pediátrica y sólo un centro es específico de estudio de pacientes con síndrome de Down, por lo tanto, la muestra y la distribución de cardiopatías en este estudio pueden estar sesgadas. Destacar que el número más escaso de pacientes es el de niños con síndrome de Down y cardiopatía no significativa, pese a ello hay resultados estadísticamente significativos. Por último, el estudio se ha limitado a una única temporada y en el caso de infecciones respiratorias puede variar la virulencia de los gérmenes de temporada en temporada. Por todo ello, se ha continuado con una segunda estación, aún en marcha.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no existir conflicto de intereses.

Financiación

Estudio financiado parcialmente por Abbott Laboratories, España.

Agradecimientos

A Luis Miguel Molinero de ALCE ingeniería por el estudio.

Apéndice 1. Grupo del Estudio CIVIC 21

Coordinador

Constancio Medrano López, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

Comité Científico

Jose Santos de Soto, presidente SECPCC, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla.

Jaume Casaldaliga, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona.

Luis García-Guereta, Hospital La Paz, Madrid.

Josefina Grueso, tesorera, SECPCC, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla.

Pascual Malo, Junta Directiva SECPCC, Hospital La Fe, Valencia.

Enrique Maroto, Hospital Gregorio Marañón, Madrid.

Pedro Suárez, Hospital Materno Infantil, Las Palmas de Gran Canaria.

Investigadores principales en los hospitales de referencia

Fernando Ballesteros, Hospital Gregorio Marañón, Madrid.

Jaume Casaldaliga, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona.

Victorio Cuenca, Hospital Carlos Haya, Málaga.

Fuensanta Escudero, Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia.

Lola García de la Calzada, Hospital Miguel Servet, Zaragoza.

Luis García-Guereta, Hospital La Paz, Madrid.

Josefina Grueso, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla.

Beatriz Insa, Hospital La Fe, Valencia.

Maite Luis, Hospital de Cruces, Baracaldo-Bilbao.

Fernando Rueda Núñez, Hospital Juan Canalejo, A Coruña.

Alberto Mendoza, Hospital 12 de Octubre, Madrid.

J. Carretero, Hospital Sant Joan de Deu, Barcelona.

M. del Mar Rodríguez, Hospital Virgen de las Nieves, Granada.

Pedro Suárez, Hospital Materno Infantil, Las Palmas de Gran Canaria.

Concepción Quero, Hospital Ramón y Cajal, Madrid.

Coinvestigadores en los hospitales colaboradores

Francisco M. Anaya, Complejo Hospitalario de Ciudad Real.

Patricia Aparicio, Hospital Marqués de Valdecilla, Santander.

Julio Ardura Fernández, Hospital Clínico, Valladolid.

Sonia Arias, Complejo Hospitalario de Badajoz.

Ricardo del Alcazar, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona.

M. del Mar Ballesteros, Complejo Hospitalario de Albalate.

Juan Carretero, Hospital Joan XXIII, Tarragona.

Susana Castro, Hospital Arquitecto Marcide Ferrol.

Gabriel Cebria, Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres.

Fernando Centeno Malfaz. Hospital Río Hortega, Valladolid.

Elena Coll, Hospital de Granollers.

Rosa Collell, Hospital Sant Joan, Reus.

Natalia Cutillas y Eduardo Carbona, Hospital San Cecilio, Granada.

Juan J. Díez Tomás, Hospital Central de Asturias, Oviedo.

Gabriel Erdozaín, Hospital de Barbastro.

Juan F. Exposito, Hospital de Jaén.

Inmaculada Fernández-Santamarina, Hospital Xeral-Cies, Vigo.

Fernando García Alga y M. Ángeles de la Fuente Sánchez, Hospital Son Dureta, Palma de Mallorca.

Eugenio Garrido Borreguero, Hospital de Móstoles, Madrid.

Miguel A. Granados Ruiz, Hospital Virgen de la Salud, Toledo.

Carmen Herrera del Rey, Hospital de Huelva.

M. Soledad Jiménez Casso, Hospital General de Segovia.

Bernardo López-Abel, Hospital Cristal Piñor, Ourense.

Sabela Martínez, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago.

Carmen Olivera Avezuela, Hospital Puerta del Mar, Cádiz.

Ángeles Ortega, Hospital Torrecárdenas, Almería.

Alfonso Ortigado, Hospital de Guadalajara.

Beatriz Picazo Angelin, Hospital Costa del Sol, Marbella.

Àngels Puigdevall, Hospital J, Trueta. Girona.

Agustín Romay, Complejo Hospitalario de Pontevedra.

Carmen Ruiz-Berdejo Iznardi, Hospital de Jerez.

Yolanda Ruiz del Prado y Rosa María Garrido Uriarte, Hospital San Millán, Logroño.

Dolors Soriano, Hospital de Terrassa.

Silvia Teodoro, Hospital Parc Taulí, Sabadell.

Ana Usano Carrasco, Hospital Virgen de la Luz, Cuenca.

Fernando Vera Cristóbal, Hospital San Jorge, Huesca.

Mariano Vicente Cuevas, Hospital Punta de Europa, Algeciras.

Otros coinvestigadores en hospitales de referencia

Marisa Antúnez, Hospital Materno Infantil, Las Palmas de Gran Canaria.

Félix Coserría Sánchez, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla.

M. Clara Escobar, Hospital Infantil Vall d'Hebron, Barcelona.

José M. Galdeano y Esteban Pastor Menchaca, Hospital de Cruces, Baracaldo-Bilbao.

Ana Lázaro y María Duplá, Hospital Miguel Servet, Zaragoza.

Amparo Moya Bonora, Ana Cano y María Maravall Llagaria, Hospital La Fe. Valencia.

Macarena Taguas Castaño, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla.

Apéndice 2. Definición de inmunoprofilaxis para el virus respiratorio sincitial

Completa

Si un paciente tenía 5 o más dosis administradas.

Si un paciente tenía el mismo número de dosis que de visitas.

Si un paciente inicia el estudio en noviembre y tiene 4 o más dosis.

Si un paciente inicia el estudio en diciembre y tiene 3 o más dosis.

Si un paciente inicia el estudio en enero y tiene 2 o más dosis.

Si un paciente inicia el estudio en febrero y tiene 1 o más dosis.

Todos los pacientes que empezaron en marzo.

Incompleta

En todos los demás casos.

Bibliografía

1. Law BJ, Carbonell-Estrany X, Simoes EA. An update on respiratory syncytial virus epidemiology: a developed country perspective. *Respiratory Medicine*. 2002;96(Suppl B):S1-7.
2. Kozak LJ, Owings MF, Hall MJ. National Hospital Discharge Survey: 2002 annual summary with detailed diagnosis and procedure data. National Center for Health Statistics. *Vital Health Stat*. 2005;13:1-199.
3. Bonnet D, Schmaltz AA, Feltes TF. Infection by the respiratory syncytial virus in infants and young children at high risk. *Cardiol Young*. 2005;15:256-65.
4. MacDonald NE, Hall CB, Suffin SC, Alexson C, Harris PJ, Manning JA. Respiratory syncytial viral infection in infants with congenital heart disease. *N Engl J Med*. 1982;307:397-400.

5. Khongphatthanayothin A, Wong PC, Samara Y, Newth CJL, Wells WJ, Starnes VA, et al. Impact of respiratory syncytial virus infection on surgery for congenital heart disease: postoperative course and outcome. *Crit Care Med*. 1999;27:1974–81.
6. Altman CA, Englund JA, Demmler G, Drescher KL, Alexander MA, Watrin C, et al. Respiratory syncytial virus in patients with congenital heart disease: a contemporary look at epidemiology and success of preoperative screening. *Pediatr Cardiol*. 2000; 21:433–8.
7. Carbonell-Estrany X, Figueras-Aloy J, Law BJ, IRIS Study Group; PICNIC Study group. Identifying risk factors for severe respiratory syncytial virus infection among infants born after 33 through 35 completed weeks of gestation: different methodologies yield consistent findings. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23: 5193–201.
8. Hilton JM, Fitzgerald DA, Cooper DM. Respiratory morbidity of hospitalized children with Trisomy 21. *J Paediatr Child Health*. 1999;35:383–6.
9. Howenstine MS. Problemas pulmonares. En: Pueschel SM, Pueschel JK, editores. *Síndrome de Down. Problemática biomédica*. Barcelona: Masson; 1994. p. 113–27.
10. Chaushu S, Yefenof E, Becker A, Shapira J, Chaushu G. A link between parotid salivary Ig level and recurrent respiratory infections in young Down's syndrome patients. *Oral Microbiol Immunol*. 2002;17:172–6.
11. Shah PS, Hellmann J, Adatia I. Clinical characteristics and follow up of Down syndrome infants without congenital heart disease who presented with persistent pulmonary hypertension of newborn. *J Perinat Med*. 2004;32:168–70.
12. Deerojanawong J, Chang AB, Eng PA, Robertson CF, Kemp AS. Pulmonary diseases in children with severe combined immune deficiency and DiGeorge syndrome. *Pediatr Pulmonol*. 1997;24: 324–30.
13. Carbonell-Estrany X, Quero Jimenez J. Comité de Estándares de la Sociedad Española de Neonatología. Recomendaciones para la prevención de la infección por el virus respiratorio sincitial: revisión. *An Esp Pediatr*. 2002;56:334–6.
14. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn. Revised indications for the use of palivizumab and respiratory syncytial virus immune globulin intravenous for the prevention of respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics*. 2003;112: 1442–6.
15. Suarez Cabrera P, Malo Concepción P, Maroto E, Santos de Soto J. Recomendaciones para la prevención de la infección por virus respiratorio sincitial en pacientes con cardiopatía congénita. Sociedad Española de Cardiología Pediátrica y Cardiopatías Congénitas; 2003 Disponible en: http://www.secardioped.org/pdfs/profilaxis_virus_vrs.pdf.
16. Medrano C, García-Guereta L, Grueso J, Insa B, Ballesteros F, Casaldaliga J, CIVIC Study Group from the Spanish Society of Pediatric Cardiology and Congenital Heart Disease, et al. Respiratory infection in congenital cardiac disease. Hospitalizations in young children in Spain during 2004 and 2005: the CIVIC Epidemiologic Study. *Cardiol Young*. 2007;17:360–71.
17. Medrano Lopez C, García-Guereta Silva L. Infecciones respiratorias y cardiopatías congénitas: dos estaciones del estudio CIVIC. *An Pediatr (Barc)*. 2007;67:329–36.
18. Bloemers BLP, Van Furth M, Weijerman ME, Gemke RBB, Broers CJM, Van den Ende K, et al. Down syndrome: a novel risk factor for respiratory syncytial virus bronchiolitis. A prospective birth-cohort study. *Pediatrics*. 2007;120:e1076–81.
19. Décima revisión de la clasificación estadística internacional de las enfermedades y de los problemas relacionados con la salud. Organización Mundial de la Salud; 1995. Disponible en: <http://www3.who.int/icd/vol1htm2003/fr-icd.htm?kj00.htm>.
20. Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, Piazza FM, Carlin DA, Top Jr FH, Cardiac Synagis Study Group, et al. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr*. 2003;143:532–40.
21. Zavanella C, Portela F, Rueda F, Medrano C. Valoración y estratificación del riesgo en cirugía cardíaca infantil. En: Otero E, Rutilanchas JJ, Belda FJ, editores. *Riesgo y complicaciones en cirugía cardíaca*. Buenos Aires-Madrid: Panamericana; 2004. p. 318–22.
22. Comité Asesor de Vacunas. Asociación Española de Pediatría. Calendario de vacunación de la Asociación Española de Pediatría. *An Pediatr (Barc)*. 2007;66:62–9.
23. Tablas de crecimiento (estudios longitudinal y transversal) del Instituto de Investigación sobre Crecimiento y Desarrollo. Fundación Faustino Obergozo Eizaguirre, Bilbao. Disponible en: <http://www.aepap.org/informat/index.htm>.
24. Fjaerli HO, Farstad T, Bratlid D. Hospitalisations for respiratory syncytial virus bronchiolitis in Akershus, Norway, 1993–2000: a population-based retrospective study. *BMC Pediatr*. 2004;4:25.
25. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Brief Report: Respiratory Syncytial Virus Activity. United States, 2004–2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2005;54:1259–60.
26. Del Castillo Martín F, Lodoso Torrecilla B, Baquero Artigao F, García Miguel MJ, De José Gómez MI, Aracil Santos J, et al. Incremento de la incidencia de neumonía bacteriana entre 2001 y 2004. *An Pediatr (Barc)*. 2008;68:99–102.
27. Michelow IC, Olsen K, Lozano J, Rollins NK, Duffy LB, Ziegler T, et al. Epidemiology and clinical characteristics of community-acquired pneumonia in hospitalized children. *Pediatrics*. 2004;113:701–7.
28. Moler FW, Khan AS, Meliones JN, Custer JR, Palmisano J, Shope TC. Respiratory syncytial virus morbidity and mortality estimates in congenital heart disease patients: a recent experience. *Crit Care Med*. 1992;20:1406–13.
29. Fixler DE. Respiratory syncytial virus infection in children with congenital heart disease: a review. *Pediatr Cardiol*. 1996;17: 163–8.