

Consenso de la Rama de Genética de la Sociedad Chilena de Pediatría sobre priorización de personas con Síndrome de Down y otras condiciones poco frecuentes en la Campaña de Vacunación COVID-19

Consensus of the Genetics Branch of the Chilean Society of Pediatrics on the prioritization of people with Down syndrome and rare diseases for vaccination against SARS-CoV-2

Víctor Faundes^a, Rosa Pardo^{b,c,d}, Francisco Cammarata-Scalisi^e,
Pablo Alarcón^{b,d}, Guillermo Lay-Son^{d,f}, Esteban San Martín^g

^aLaboratorio de Genética y Enfermedades Metabólicas, Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA), Universidad de Chile

^bSección de Genética, Hospital Clínico Universidad de Chile, Chile

^cUnidad de Neonatología, Hospital Clínico Universidad de Chile, Chile

^dUnidad de Genética y Enfermedades Metabólicas, Complejo Asistencial Dr. Sótero del Río

^eServicio de Pediatría, Hospital Regional de Antofagasta, Chile

^fUnidad de Genética y Enfermedades Metabólicas, Pontificia Universidad Católica de Chile, Chile

^gUnidad de Genética y Cáncer Hereditario, Hospital Regional de Concepción, Chile

Recibido: 25 de febrero de 2021; Aceptado: 15 de marzo de 2021

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

La vacunación contra el virus SARS-CoV-2 en personas con Síndrome de Down o discapacidad mental no tiene datos consolidados, solo existen reportes de experiencias en algunos países que se encuentran iniciando este proceso de vacunación en el mundo.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Se hace una revisión sistemática de la información referente a la COVID-19 en pacientes con Síndrome de Down en Chile y el mundo, así como de los procesos de priorización de personas con discapacidad intelectual para la vacunación contra el virus SARS-CoV-2, esperando sea una herramienta de utilidad para la toma de decisiones de las autoridades de salud.

Correspondencia:
Víctor Faundes
vfaundes@inta.uchile.cl

Cómo citar este artículo: Andes pediater. 2021;92(2):309-315. DOI: 10.32641/andespediatr.v92i2.3716

Resumen

En el marco de la campaña de vacunación contra el virus SARS-CoV-2, el Ministerio de Salud de Chile solicitó asesoría a la de Rama de Genética de la Sociedad Chilena de Pediatría, para definir el nivel de priorización para pacientes con Síndrome de Down. Un panel de Genetistas trabajó en el desarrollo de este consenso, en el cual se incluyeron no solo los pacientes con Síndrome de Down, sino que se amplió la búsqueda a pacientes con otros tipos de discapacidades, en edades tanto pediátricas como adultas con el fin de aportar al desarrollo de medidas de salud pública frente a la pandemia de la COVID-19. El consenso concluye que, dados los antecedentes epidemiológicos de comorbilidades asociadas al Síndrome de Down, la mayor incidencia de casos de infección grave en este grupo de la población y mayor mortalidad, se debe considerar a los individuos con Trisomía 21 como una población de alto riesgo, y por ende, la vacunación contra SARS-CoV-2 debe tener prioridad alta para todas las personas con Síndrome de Down independiente de su edad (salvo el límite establecido por los ensayos clínicos de cada vacuna), debiendo ser precedidas solo por los grupos de personal de la salud y adultos con ≥ 60 -65 años. Así mismo este grupo de expertos insta a las autoridades de salud a incluir como población prioritaria a las personas con discapacidad intelectual y condiciones relacionadas (otras anomalías cromosómicas diferentes a Síndrome de Down, discapacidad intelectual, anomalías congénitas y condiciones causantes de discapacidad con microcefalia), así como a los cuidadores de personas con este tipo de patologías. La vacunación en niños con este tipo de enfermedades debiera considerarse como parte del primer grupo de prioridad, una vez se disponga de vacunas contra SARS-CoV-2 seguras para ser empleadas en los niños, niñas y adolescentes.

Palabras clave:

Síndrome de Down;
Inmunización;
SARS-CoV-2;
COVID-19;
Discapacidad
Intelectual;
Alteraciones
Cromosómicas

Abstract

In the framework of the vaccination campaign against the SARS-CoV-2 virus, the Chilean Ministry of Health requested advice from the Genetics Branch of the Chilean Society of Pediatrics, to define the level of prioritization for people with Down Syndrome. A panel of geneticists worked on the development of this consensus, in which not only patients with Down syndrome were included, but the search was extended to patients with other types of disabilities, in both pediatric and adult ages in order to contribute to the development of public health measures against the COVID-19 pandemic. The consensus concludes that, given the prevalence of comorbidities associated with Down syndrome, the higher incidence of cases with severe COVID-19 in this population group and a higher mortality, individuals with trisomy 21 should be considered as a high-risk population, and therefore, vaccination against SARS-CoV-2 should have a high priority for all people with Down syndrome regardless of their age (except for the age limit established by the clinical trials of each vaccine), and should be preceded only by the groups of health personnel and adults aged ≥ 60 -65 years. Likewise, this group of experts urges health authorities to include people with intellectual disabilities and related conditions as a priority population (other chromosomal abnormalities other than Down syndrome, intellectual disability, congenital anomalies and conditions that cause disability with microcephaly), as well as the caregivers of people with this type of conditions. Vaccination in children with this type of disorders should be considered as part of the first priority group, once safe vaccines against SARS-CoV-2 are available for use in children and adolescents.

Keywords:

Down Syndrome;
Immunization;
SARS-CoV-2;
COVID-19;
Intellectual Disability;
Chromosomal
Abnormalities

Introducción

La COVID-19 es una enfermedad causada por el virus SARS-CoV-2. El 30 de enero 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declara que el brote de la COVID-19 constituye una emergencia de salud pública de importancia Internacional y el 11 de marzo 2020 la declara pandemia global^{1,2}. Para la segunda semana de febrero de 2021, a nivel mundial se había reportado un total de 106.991.090 casos confirmados y 2.347.015

fallecimientos por la COVID-19, constatándose una mortalidad global de 2,2%³.

En Chile, se diagnosticó el primer caso el 3 de marzo 2020, y la incidencia acumulada, es decir, el total de casos diagnosticados (confirmados y probables) al 12 de febrero de 2021, era de 4.514,6 por 100.000 habitantes, con 878.458 casos notificados⁴. En Chile, conforme con este informe epidemiológico, la mediana de edad actual de los casos es 38 años, encontrándose la mayor proporción de ellos en el rango etario de 30-44 años

(29,1%) y los grupos con menos casos, son los de edades extremas, de 0-19 años (11,2%) y de 65 años o más (10,9%). Desarrollaron enfermedades más severas, que requirieron hospitalización el 0,9% de los casos ocurridos en el país, siendo los menores de 18 años quienes representan el 2,4% y los adultos de 60 años o más el 51,9%. Además, la mayoría de los casos severos en adultos ocurren en el sexo masculino, sin evidenciarse diferencias entre sexos en la edad pediátrica⁴.

No existe ningún tratamiento específico para la COVID-19, patología que continúa generando en el mundo entero graves efectos a nivel de salud, calidad de vida y comprometiendo el desarrollo de las naciones diezmando sus poblaciones y ampliando las inequidades socioeconómicas en ellas. La disponibilidad acotada de vacunas con efectividad comprobada para la prevención de casos graves de la COVID-19, plantean a las autoridades de salud, la necesidad de establecer prioridades en la aplicación de estas. Dado el corto periodo de conocimiento de la enfermedad en el ser humano, las mejores evidencias para definir el orden de priorización de los grupos a vacunar corresponden a datos sobre epidemiología, historia natural de la enfermedad, e investigaciones sobre el virus y el genoma humano y/o sus interacciones.

En el marco de la campaña de vacunación contra el virus SARS-CoV-2 iniciada en el 24 de diciembre de 2020, el Ministerio de Salud de Chile solicitó asesoría a la Rama de Genética de la Sociedad Chilena de Pediatría, para definir el nivel de priorización para pacientes con Síndrome de Down (SD). Un panel de Genetistas trabajó en el desarrollo de este consenso, en el cual se incluyeron no solo las personas con SD, cuya prevalencia en Chile se estima en 24 por cada 10.000 nacidos vivos⁵, sino que se amplió la búsqueda a pacientes con otros tipos de discapacidades, en edades tanto pediátricas como adultas con el fin de aportar al desarrollo de medidas de salud pública frente a esta pandemia.

Si bien hasta el momento no hay vacunas aprobadas en Chile para la edad pediátrica, conforme se culminen los estudios experimentales que se encuentran en curso en niños, niñas y adolescentes (NNA) de las diferentes vacunas, en el mediano plazo, Chile podrá contar con esta nueva herramienta para afrontar la pandemia y resguardar con ella de riesgos a los NNA. Así, se protegerá el derecho a la salud de los 4.733.634 NNA que habitan el país, asegurando oportunidad de acceso a prestaciones conforme la pandemia y la ciencia avanza en el conocimiento del virus.

Para fines del actual consenso se revisaron las publicaciones nacionales e internacionales referentes a personas en edad pediátrica y adulta con la COVID-19 y que tuvieran SD; así como datos referentes a enfermedades raras, huérfanas o poco frecuentes y su priorización de vacunación.

COVID-19 y Síndrome de Down

Síndrome de Down, sistema inmune y comorbilidades

Las personas con SD serían particularmente susceptibles a la infección por SARS-CoV-2, sobre todo si se consideran las comorbilidades de riesgo como las cardiopatías congénitas⁶⁻¹⁰, especialmente aquellas con reemplazo valvular quirúrgico, hipertensión pulmonar⁸, alteraciones de la vía aérea (estrechamiento de la vía aérea superior, glosoptosis, hipertrofia de adenoides/amígdalas, tráquea más pequeña y laringotraqueomalacia^{6,7}), apnea obstructiva del sueño^{8,11}, alteraciones gastrointestinales^{9,12}, hipotiroidismo¹², sobrepeso,^{9,11} obesidad,¹⁰⁻¹³ diabetes,¹⁰ hipercolesterolemia, deficiencias de vitaminas y minerales¹², envejecimiento prematuro^{10,14,15} y disregulación inmune^{12,16}.

En las personas con SD el fenotipo inmunológico varía con la edad, inicialmente están más expuestos a infecciones respiratorias, pero a lo largo de la vida son más susceptibles a desarrollar condiciones autoinmunes como enfermedad celíaca, enfermedad de Hashimoto, diabetes mellitus tipo I, vitiligo, alopecia, artritis juvenil idiopática, entre otras^{12,14}. La respuesta antiinflamatoria débil acompañada de niveles bajos de interleucina 6 (IL-6) y TNF- α podrían explicar la alta susceptibilidad de estos individuos a las infecciones, y a las enfermedades autoinmunes¹².

En los primeros años de vida presentan evidencia de una inmunodeficiencia combinada, con niveles disminuidos de interleucinas proinflamatorias (IL-2) y niveles elevados de interleucinas antiinflamatorias (IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α)^{12,17}, además se observa una involución tímica acelerada en los niños con SD con disminución del número de células T¹⁸, modificando la función inmunitaria mediada por células^{6,12}. Por otra parte, se ha demostrado aumento en el estrés oxidativo debido a la disminución de los niveles de glutatión¹⁹. Lo anterior junto a la presencia de cardiopatías congénitas, anomalías anatómicas y fisiológicas de las vías respiratorias, hipotonía y microaspiraciones explicarían la mayor incidencia de infecciones del tracto respiratorio en la infancia¹⁸, siendo las cardiopatías congénitas y la neumonía las causas más importantes de mortalidad en el SD¹⁸⁻²¹.

Las neumonías son más frecuentes y graves en niños con SD²², y además tienen un 30% más de riesgo de mortalidad por sepsis que otros pacientes²³. Se ha descrito mayor riesgo de muerte relacionada con la infección con el virus respiratorio sincicial²⁴ y el virus H1N1²⁵. De acuerdo con estudios sobre la pandemia H1N1 de 2009, hay incremento significativo de las probabilidades de hospitalización, intubación y muerte en pacientes con SD²⁵. Por el contrario, en los adultos con SD se describe un estado proinflamatorio con niveles

elevados de las citoquinas proinflamatorias mencionadas, que hiperactivan la respuesta mediada por interferón (IFN)²⁶. Esta hiperactivación es inherente al SD, ya que estaría influenciada por la sobreexpresión de cuatro receptores de IFN codificados en el cromosoma 21²⁷⁻²⁹. La hiperactividad del IFN junto con la desregulación de las células T, y otros factores como la sobreexpresión del gen *KSP37*³⁰ contribuyen a la autoinmunidad en el SD²⁶.

Por otra parte, la sobreexpresión del gen *KSP37*, comúnmente expresado por las células NK, LT CD8(+), LT $\gamma\delta$ y LT CD4(+) explicaría la mayor susceptibilidad a las infecciones por el virus de Epstein-Barr (VEB)³⁰.

Los pacientes con SD tienen niveles de expresión 60% más altos del gen *TMPRSS2*²⁶, ubicado en el cromosoma 21, el cual codifica una proteína que se ha visto asociada a la permeabilización de la célula del huésped a la proteína S del virus SARS-CoV-2, condición que los podrían hacer más susceptibles a la infección por este agente³¹. Además, aunque la hiperactivación de IFN podría aumentar la respuesta antiviral inicial, el pronóstico de los pacientes con SD podría empeorar debido a la regulación al alza de los genes inflamatorios que podrían favorecer la tormenta de citoquinas^{31,32}.

COVID-19 en adultos con síndrome de Down

Las múltiples comorbilidades descritas en los individuos con SD, hacían inferir que podrían tener alto riesgo de desarrollar la forma de COVID-19 más severa^{6,17}. Los adultos con SD, al tener un estado proinflamatorio y un deterioro de la función inmunitaria mediada por células, podrían generar una respuesta inflamatoria exacerbada anormal y una enfermedad más grave en respuesta a la infección por SARS-CoV-2³⁵. Esta actividad proinflamatoria podría predisponer a la sobreproducción de citocinas y a un mayor riesgo de síndrome de dificultad respiratoria aguda, daño miocárdico, insuficiencia orgánica e infecciones bacterianas secundarias²³.

Existe actualmente evidencia que apoya su clasificación como población de alto riesgo para la COVID-19. Krishman et al, 2020, describieron una serie de casos de pacientes que requirieron hospitalización poniendo énfasis en el riesgo aumentado por la asociación del SD con anomalías cardiopulmonares que requieren tratamiento crónico⁸. Por su parte, Huls et al., 2020, realizaron una encuesta internacional para clínicos y cuidadores de personas con SD afectados con la COVID-19, en la cual el promedio de edad fue de 29 años, siendo los síntomas similares a la población general. Sin embargo, presentaron mayor tasa de hospitalización y de mortalidad³³. Además, en esta misma serie se detectó un incremento significativo de morbilidad desde los 40 años, o en edades más tempranas en compa-

ración con los pares sin la entidad^{22,23}. Concordando con estos resultados, el seguimiento de una cohorte de ocho millones de pacientes en Inglaterra estimó que los pacientes adultos con SD tienen cuatro veces más riesgo de hospitalización y 10 veces más riesgo de muerte asociada a la COVID-19³⁴.

Por otra parte, se ha descrito que los pacientes con SD hospitalizados por la COVID-19 tenían comorbilidades como hipotiroidismo, diabetes, epilepsia y demencia, más frecuentemente que el resto de la población; y que presentaron más complicaciones como síndrome de distrés respiratorio agudo, insuficiencia renal aguda, sepsis y encefalopatía, además de requerir tiempos de hospitalización más prolongados frente a paciente sin SD³⁴. Estos datos han sido corroborados por otros estudios³⁵⁻³⁷.

COVID-19 en niños, niñas y adolescentes en Chile

La caracterización del perfil de NNA entre 0 y 18 años de edad con la COVID-19 en Chile, a noviembre 2020³⁸, considerando una muestra de 57.375 casos, describía que 50,7% de los casos fueron de sexo femenino, siendo la mayoría de nacionalidad chilena (94,7%) y 3,8% (n = 2.163) de pueblos originarios. Respecto a la edad, su mediana fue 11 años (con rango intercuartílico de 10), reuniéndose casi la mitad de los casos en dos grupos, de 15 a 18 años (29,6%) y de 11 a 14 años (20,6%), siendo los menores de 2 años (12,6%) quienes tenían menos casos.

La minoría de los niños incluidos en este registro eran asintomáticos (20,2%), y dentro de los sintomáticos, se presentaron más frecuentemente cefalea (38,4%), tos (36,6%), fiebre (34,4%), mialgia (26%), y odinofagia (24,9%), seguidos de coriza/rinorrea/congestión nasal (17%), vómitos (1,8%), decaimiento (0,7%), eritema cutáneo y exantema (0,4%), y conjuntivitis (0,2%).

Dentro del 59,8% de los casos que contaban con registro de comorbilidades, las más frecuentes fueron asma (7,8%), obesidad (1,9%), enfermedad pulmonar crónica (0,6%), enfermedad neurológica crónica (0,5%), inmunosupresión (por enfermedad o tratamiento) (0,5%), cardiopatía crónica (0,4%), diabetes (0,3%), hipertensión arterial (0,3%), enfermedad renal crónica (0,2%), enfermedad cardiovascular (0,1%), y enfermedad hepática crónica (0,03%). De esta muestra, 1.739 (3%) NNA requirieron hospitalización. Algunos de ellos desarrollaron síndrome inflamatorio multisistémico, cuadro similar a la enfermedad de Kawasaki, con alta mortalidad.

Un total de 48 (0,08%) NNA fallecieron, sin predominio de ningún sexo, la mayoría eran mayores de dos años (66,6%) y 62,5% tenían al menos una comorbilidad siendo las más frecuentes: compromiso de la inmunidad (primaria o secundaria), enfermedad pul-

monar crónica, enfermedad neurológica crónica, cardiopatía y asma.

COVID-19 en niños, niñas y adolescentes con síndrome de Down

Los NNA con SD en Chile presentan dentro de sus comorbilidades asociadas: cardiopatías congénitas (40-60%), rinitis alérgica (51,1%), roncopatía (47%), hipertrofia adenoamigdalina (42,7%), obesidad y sobrepeso (37,1%), apneas obstructivas de sueño (17,9%), laringomalacia (12,7%), sinusitis recurrente (6,7%), síndrome bronquial obstructivo recurrente (34,6%), neumonía recurrente (18,7%), asma (17,2%), enfermedades autoinmunes (16,4%), reflujo gastroesofágico (23,1%), malformaciones gastrointestinales (9%) y trastorno de deglución (7,5%)^{39,40}. Los NNA con SD presentan además, enfermedades respiratorias infecciosas y requerimiento de hospitalizaciones más frecuentemente que sus hermanos⁴¹⁻⁴⁴. Siendo su principal factor de riesgo para mortalidad, las cardiopatías congénitas (CC)^{45,46}.

En un estudio de cohorte chileno en un centro hospitalario de alta complejidad, con seguimiento durante el primer año de vida, la tasa de hospitalizaciones en niños con SD sin CC fue de 0,8 hospitalizaciones/niño/año, y en niños con CC de 1 hospitalización/niño/año y la sobrevida de 93%⁴⁷. En otro estudio descriptivo de 161 NNA chilenos con SD hasta los 15 años de vida⁴⁸ se reportó que las principales causas de hospitalización en ellos fueron: cardiocirugía 59,4%, 25% por patologías respiratorias, 6,8% enfermedades infecciosas no respiratorias, 3,6% enfermedades gastrointestinales no infecciosas (malformación, fecaloma y colestasia), 2,3% por patologías neurológicas (epilepsia y síndrome atáxico) y 1,8% por trastornos hemato-oncológicos (neoplasias, trastornos de coagulación), presentando mortalidad de 1,2%. Los autores de dicho trabajo resaltan que el 3% de los pacientes hospitalizados durante el periodo estudiado fueron niños con SD, considerando como alto, estimando la baja prevalencia de la condición en NNA, pero concordante con lo reportado en la literatura internacional, que describe que el ingreso hospitalario en niños con SD es entre dos y cinco veces mayor que la población general⁴⁹⁻⁵¹.

La COVID-19 severa es poco frecuente en niños a nivel mundial, 1 a 8% de los casos diagnosticados. China, con una muestra de 2.143 niños con COVID-19, reportó que el 5,6% tenía una enfermedad severa definida como hipoxia y el 0,6% una falla multiorgánica o síndrome de dificultad respiratoria del adulto⁵². También han sido descritos casos severos en otros países como Canadá y Estados Unidos, quienes analizando 48 niños hospitalizados por la COVID-19 describieron además que el 83% tenían comorbilidades, 50% solo una, 17% tenían dos y 19% tres o más⁵³, siendo las más

frecuentes: patologías médicas complejas que requerían equipos de soporte (por ejemplo traqueostomía) en contexto de pacientes con retraso en el desarrollo y anomalías genéticas (40%), inmunosupresión/cáncer (23%), obesidad (15%), diabetes (8%), epilepsia (6%), cardiopatías (6%), anemia de células falciformes (4%), enfermedad pulmonar crónica (4%) y anomalías congénitas (4%), reportando este grupo de investigadores una mortalidad de 4%⁵³.

En la literatura se han reportado casos de NNA con SD que han evolucionado a cuadro de neumonía COVID-19, y dentro de ellos se describen comorbilidades tales como obesidad, cardiopatía congénita, obstrucción de la vía aérea superior, disfagia, epilepsia, hipotiroidismo, neoplasias y un reciente metanálisis sugiere que los NNA con SD tienen mayor tasa de muerte si desarrollan neumonía en la COVID-19, así como mayor chance de requerimiento de manejo en UTI frente a otras neumonías adquiridas en la comunidad⁵³. Además, el SD puede ser per se un factor de riesgo independiente de enfermedad tromboembólica durante la infancia con riesgo de eventos cardiovasculares^{8,54,55}. Así mismo, se ha descrito que pacientes con SD y cardiopatía tienen más riesgo de desarrollar falla cardíaca congestiva y arritmias, que requieren hospitalización y que se asocian a alto riesgo vital, principalmente en lactantes^{56,57}.

Priorización de vacunación de personas con síndrome de Down

En cuanto a la priorización de las personas a recibir alguna vacuna contra el SARS-CoV-2, existen diversas recomendaciones según distintos niveles de evidencia, desde aquellas generadas por la recomendación de un par de expertos⁵⁸ hasta recomendaciones generadas a partir de comités nacionales de inmunización^{59,60}. Ellas sugieren los grupos a priorizar a partir de diversos análisis, que consideran aspectos de costo-efectividad⁶¹, bioéticos⁶², procesamiento jerárquico⁶³ y/o del impacto en la diseminación del virus SARS-CoV-2⁶⁴. Sin embargo, prácticamente todas coinciden en los mismos grupos prioritarios, los que están determinados por características del individuo como edad, comorbilidades y la ocupación.

Hasta la fecha, sólo el Comité Británico para la Vacunación e Inmunización⁶⁰ se ha pronunciado de forma explícita con relación a la priorización de personas con SD y vacunación contra el SARS-CoV-2, quienes deberían recibir alguna de las vacunas disponibles una vez que el grupo de personas mayores de 65 años y el personal de salud ya la haya recibido. Es decir, las personas con SD están dentro de los tres grupos más prioritarios a recibir alguna vacuna contra el SARS-CoV-2

según dicho comité, independientemente de su edad (salvo el límite establecido por los ensayos clínicos para poblaciones que pueden recibir cada vacuna). El resto de las recomendaciones^{59,61-64} no hacen mención al SD u otras condiciones genéticas o poco frecuentes, sino que establecen como grupos prioritarios a las personas ≥ 60 -65 años, el personal de salud, e individuos con comorbilidades tales como diabetes, obesidad, enfermedad renal crónica, cardiopatía o inmunosupresión. No obstante, si consideramos que las personas con SD presentan habitualmente varias de éstas y otras comorbilidades que incrementan el riesgo de un cuadro severo por SARS-CoV-2, entonces se puede deducir que dichas recomendaciones también aplican a esta población específica y que las personas con SD están dentro de los grupos prioritarios a recibir alguna vacuna.

Consideraciones sobre la COVID-19 en otras poblaciones susceptibles de cuadros severos y su priorización

Con respecto a las personas con algún tipo de discapacidad intelectual u otros trastornos del neurodesarrollo⁶⁵ y/o psiquiátricos severos^{58,66}, también se han publicado recomendaciones recientes evidenciando su prioridad, ya que también presentan un riesgo aumentado de realizar un cuadro severo de la COVID-19, independiente de su edad u otras comorbilidades.

Un análisis realizado en Estados Unidos a 467.773 pacientes diagnosticados con la COVID-19, encontró que la discapacidad intelectual y condiciones relacionadas (SD y otras anomalías cromosómicas, déficit cognitivo, anomalías congénitas y condiciones causantes de discapacidad con microcefalia) tienen alto riesgo de muerte por COVID-19 (OR = 2,75, 95% CI: 1,657-4,558, P = 0,0005). Entre los pacientes con la COVID-19 bajo 70 años, en esta misma cohorte, el subgrupo de personas con discapacidad intelectual

y comorbilidades, tuvieron mayor riesgo de desarrollar la infección (OR = 3,61, 95% CI: 1,878-6,930, P = 0,0007)⁶⁷.

Por otro lado, en un estudio en el estado de Nueva York que recopiló datos de residencias de pacientes con discapacidad intelectual en todo el estado, se encontró una tasa de casos más alta en los pacientes con discapacidad intelectual comparado con la población general (7.841 vs 1.910 por 100.000), así como, una tasa de mortalidad mayor en el grupo de personas con compromiso cognitivo (1.175 vs 151 por 100.000)⁶⁸.

Conclusiones y recomendaciones finales

El concepto de este grupo de expertos en Genética, conforme a la evidencia, es recomendar priorizar la vacunación contra SARS-CoV-2 en todas las personas con Síndrome de Down independiente de su edad (salvo el límite establecido por los ensayos clínicos de cada vacuna), debiendo ser precedidas solo por los grupos de personal de la salud y adultos con ≥ 60 -65 años.

Así mismo este grupo insta a las autoridades de salud a incluir como población prioritaria a las personas con discapacidad intelectual y condiciones relacionadas (otras anomalías cromosómicas diferentes a SD, déficit cognitivo, anomalías congénitas y condiciones causantes de discapacidad con microcefalia) y cuidadores de pacientes con este tipo de patologías.

La vacunación en niños con este tipo de patologías debiera considerarse como parte del primer grupo en prioridad, una vez se disponga de vacunas contra SARS-CoV-2 seguras para ser empleadas en los niños, niñas y adolescentes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

- OMS (2020). WHO, situation report – 11- Disponible en línea en <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330776/nCoVsitrep31Jan2020-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
- OMS (2020) WHO, situation report – 51- Disponible en línea en <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331475/nCoVsitrep11Mar2020-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
- OMS (2020). Coronavirus disease (COVID-19) Pandemic disponible en línea en <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>.
- Departamento de Epidemiología. Informe Epidemiológico No 94 Enfermedad por SARS-CoV-2 (COVID19). DEIS/ MINSAL. Chile 12-02-2020.
- Nazer J, Cifuentes L. Prevalencia al nacimiento de malformaciones congénitas en las maternidades chilenas participantes en el ECLAMC en el período 2001-2010. Rev Med Chile 2014;140(9):1150-6.
- Alsaahbi I, Alobaidi A, Alahmari AS, et al. Clinical presentation and successful management of an infant with Down syndrome and COVID-19 in Riyadh, Saudi Arabia. Cureus. 2021;13(2):e13188.
- Watts R, Vyas H. Una descripción general de los problemas respiratorios en niños con síndrome de Down. Arch Dis Child. 2013;98(10):812-17.
- Krishnan US, Krishnan SS, Jain S, et al. SARS-CoV-2 infection in patients with Down syndrome, congenital heart disease, and pulmonary hypertension: Is Down syndrome a risk factor? J Pediatr. 2020 doi: 10.1016/j.jpeds.2020.06.076.
- Cammarata-Scalisi F, Cárdenas Tadich A, Medina M, et al. Trisomy 21 and the coronavirus disease 2019 (COVID-19). Arch Argent Pediatr. 2020;118(4):230-31.
- Callea M, Cammarata-Scalisi F, Galeotti A, et al. COVID-19 and Down syndrome. Acta Paediatr. 2020;109(9):1901-2.

11. Russo GC, Bernardes N, Baraldi NR, et al. Actions against Covid-19 in the Down syndrome population. *Arq Bras Cardiol.* 2020;115(5):939-41.
12. Altable M, de la Serna JM. Down's syndrome and COVID-19: risk or protection factor against infection? A molecular and genetic approach. *Neurol Sci.* 2021;42(2):407-13.
13. Kantar A, Mazza A, Bonanomi E, et al. COVID-19 and children with Down syndrome: is there any real reason to worry? Two case reports with severe course. *BMC Pediatr.* 2020;20(1):561.
14. Dard R, Janel N, Vialard F. COVID-19 and Down's syndrome: are we heading for a disaster? *Eur J Hum Genet.* 2020;28(11):1477-8. doi: 10.1038/s41431-020-0696-7.
15. De Cauwer H, Spaepen A. Are patients with Down syndrome vulnerable to life-threatening COVID-19? *Acta Neurol Belg.* Published online May 22, 2020. doi: 10.1007/s13760-020-01373-8.
16. Bull MJ. Down Syndrome. *N Engl J Med.* 2020;382(24):2344-52. doi:10.1056/NEJMr1706537.
17. Cetiner S, Demirhan O, Inal TC, et al. Analysis of peripheral blood T-cell subsets, natural killer cells and serum levels of cytokines in children with Down syndrome. *Int J Immunogenet.* 2010;37(4):233-7. doi: 10.1111/j.1744-313X.2010.00914.
18. Bloemers BLP, Broers CJM, Bont L, et al. Increased risk of respiratory tract infections in children with Down syndrome: the consequence of an altered immune system. *Microbes Infect.* 2010;12(11):799-808. doi: 10.1016/j.micinf.2010.05.007.
19. Verd S, Verd M. Commentary: Paracetamol-induced glutathione consumption: Is there a link with severe COVID-19 illness? *Front Pharmacol.* 2021;11:625295.
20. Thase ME. Longevity and mortality in Down's syndrome. *J Ment Defic Res.* 1982;26(Pt 3):177-92. doi: 10.1111/j.1365-2788.1982.tb00144.x
21. 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(9311):1019-25. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08092-3.
22. Santoro SL, Chicoine B, Jasien JM, et al. Pneumonia and respiratory infections in Down syndrome: A scoping review of the literature. *Am J Med Genet A.* 2021;185(1):286-99. doi: 10.1002/ajmg.a.61924.
23. Garrison MM, Jeffries H, Christakis DA. Risk of death for children with Down syndrome and sepsis. *J Pediatr.* 2005;147(6):748-52. doi: 10.1016/j.jpeds.2005.06.032.
24. Löwensteyn YN, Phijffer EWEM, Simons JVL, et al. Respiratory Syncytial Virus-related Death in Children With Down Syndrome: The RSV GOLD Study. *Pediatr Infect Dis J.* 2020;39(8):665-70. doi: 10.1097/INF.0000000000002666.
25. Pérez-Padilla R, Fernández R, García-Sancho C, et al. Pandemic (H1N1) 2009 virus and Down syndrome patients. *Emerg Infect Dis.* 2010;16(8):1312-4. doi:10.3201/eid1608.091931
26. Araya P, Waugh KA, Sullivan KD, et al. Trisomy 21 dysregulates T cell lineages toward an autoimmunity-prone state associated with interferon hyperactivity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019;116(48):24231-41. doi:10.1073/pnas.1908129116.
27. Sullivan KD, Lewis HC, Hill AA, et al. Trisomy 21 consistently activates the interferon response. *Elife.* 2016;5. doi:10.7554/eLife.16220.
28. Espinosa JM. Down Syndrome and COVID-19: A Perfect Storm? *Cell Rep Med.* 2020;1(2):100019. doi:10.1016/j.xcrm.2020.100019.
29. Versteegen RHJ, Kusters MAA. Inborn Errors of Adaptive Immunity in Down Syndrome. *J Clin Immunol.* 2020;40(6):791-806. doi:10.1007/s10875-020-00805-7.
30. Salemi M, Barone C, Morale MC, et al. Killer-specific secretory (Ksp37) gene expression in subjects with Down's syndrome. *Neurol Sci.* 2016;37(5):793-5. doi:10.1007/s10072-016-2554-5.
31. Center for Genomic Regulation. (2021, February 9). The genetic susceptibility of people with Down's syndrome to COVID-19: Three copies of a gene on chromosome 21 may explain susceptibility to infection by SARS-CoV-2. *ScienceDaily.* Retrieved February 18, 2021 from www.sciencedaily.com/releases/2021/02/21/2021020100533.htm.
32. De Toma I, Dierssen M. Network analysis of Down syndrome and SARS-CoV-2 identifies risk and protective factors for COVID-19. *Sci Rep.* 2021;11(1):1930. doi:10.1038/s41598-021-81451-w.
33. Hüls A, Costa ACS, Dierssen M, et al. (2020). An international survey on the impact of COVID-19 in individuals with Down syndrome [Preprint]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS).* <https://doi.org/10.1101/2020.11.03.20225359>.
34. Clift AK, Coupland CAC, Keogh RH, et al. (2020). COVID-19 Mortality Risk in Down Syndrome: Results From a Cohort Study Of 8 Million Adults. *Annals of Internal Medicine.* M20-4986. <https://doi.org/10.7326/M20-4986>.
35. Malle L, Gao C, Bouvier N, et al. (2020). COVID-19 Hospitalization is More Frequent and Severe in Down Syndrome and Affects Patients a Decade Younger. [Preprint]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS).* <https://doi.org/10.1101/2020.05.26.20112748>.
36. Emami A, Javanmardi F, Akbari A, et al. (2021). COVID-19 in patients with Down syndrome. *Neurological Sciences.* <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05091-8>.
37. Villani ER, Carfi A, Di Paola A, et al. (2020). Clinical characteristics of individuals with Down syndrome deceased with CoVID-19 in Italy-A case series. *American Journal of Medical Genetics Part A.* 182(12):2964-70. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61867>.
38. DEIS/Minsal. Descripción Epidemiológica de niños, niñas y adolescentes con COVID-19 Chile (semana epidemiológica 10 a 44, año 2020). Nov 2020.
39. María A, Paul D, Alejandra Bravo V, et al. Perfil de morbilidad otorrinolaringológica en niños con síndrome de Down. *Rev Chil Ped.* 2015;86(5):319-24.
40. Cárdenas A, Paul MA, Correa C, Valderrama S, Cerda J, Lizama M. Perfil de morbilidad en adolescentes chilenos con síndrome de Down. *Rev Med Chile* 2016;144(8):998-1005.
41. Day S, Strauss D, Shavelle R, et al. Mortality and causes of death in persons with Down syndrome in California. *Dev Med Child Neurol.* 2005;47:171-6.
42. Leonard S, Bower C, PettersonB, et al. Survival of infants born with Down's syndrome, 1980-1996. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2000;14:163-71.
43. Roizen NJ, Patterson D. Down's syndrome. *Lancet* 2003;361:1281-89.
44. Castilla E, Rittler M, Dutra M, et al, and the Eclamc-Downsurv Group: Survival of Children With Down Syndrome in South America. *Am J Med Genet.* 1998;79:108-11.
45. Bull MJ. The Committee on Genetics Health supervision for children with Down syndrome. *Pediatrics.* 2011;128:393-406.
46. Weijerman ME, de J.P. Clinical practice: The care of children with Down syndrome. *Eur J Pediatr.* 2010;169:1445-52.
47. Retamales N, Moreno R, Gonzalez A, et al. Morbilidad y mortalidad durante el primer año de vida en pacientes con síndrome de Down. *Rev Chil Pediatr.* 2009;80:323-31.
48. Lizama M, Cerda J, Monge M, et al. Morbimortalidad hospitalaria en niños con síndrome de Down. *Rev Chil Pediatr.* 2016; 87(2):102-9.
49. van Trotsenburg AS, Heymans HS, Tijssen JG, de Vijlder JJ, Vulsma T. Comorbidity hospitalization, and medication use and their influence on mental and motor development of young

- infants with Down syndrome. *Pediatrics*. 2006;118(4):1633-9.
50. Fitzgerald P, Leonard H, Pikora TJ, et al. Hospital admissions in children with Down syndrome: Experience of a population-based cohort followed from birth. *PLoS One*. 2013;8:e70401.
 51. Zhu JL, Hasle H, Correa A, et al. Hospitalizations among people with Down syndrome: A nationwide population-based study in Denmark. *Am J Med Genet A*. 2013;161A:650-7.
 52. Sinha I, Harwood R, Semple MG, et al. COVID-19 infection in children. *The Lancet*, 27 marzo 2020. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30152-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30152-1).
 53. Shekerdemian LS, Mahmood NR, Wolfe KK, et al. Characteristics and outcomes of children with coronavirus disease (COVID-19) infection admitted to US and Canadian pediatric intensive care units. *JAMA Pediatr*. 2020;17(9):868-73. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.1948.
 54. Journeycake JM, Brumley LE. Down Syndrome as an Independent Risk Factor for Thrombosis in Children. *Blood*. 2006;108(11):1489-1489. doi: 10.1182/blood.V108.11.1489.1489.
 55. Sobey CG, Judkins CP, Sundararajan V, et al. Risk of Major Cardiovascular Events in People with Down Syndrome. *PLoS One*. 2015;10(9):e0137093. doi:10.1371/journal.pone.0137093
 56. Simpson M, Collins C, Nash DB, et al. Coronavirus Disease 2019 Infection in Children with Pre-Existing Heart Disease. *J Pediatr*. 2020; 227:302-307.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.07.069.
 57. American Academy of Developmental Medicine & Dentistry. Joint Position Statement on Equity for People with Intellectual and Developmental Disabilities Regarding COVID-19 Vaccine Allocation and Safety, Dic 2020. Disponible en línea en 963c1-covid19vaccine-idd-statement.pdf (wordpress.com).
 58. De Hert M, Mazereel V, Detraux J, et al. Prioritizing COVID-19 vaccination for people with severe mental illness. *World Psychiatry*. 2021;20(1):54-5.
 59. Dooling K, Marin M, Wallace M, et al. The Advisory Committee on Immunization Practices' Updated Interim Recommendation for Allocation of COVID-19 Vaccine - United States, December 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;69(5152):1657-60.
 60. Joint Committee on Vaccination and Immunization. Advice on priority groups for COVID-19 vaccination. In: Department of Health & Social Care, editor. 2020.
 61. Kohli M, Maschio M, Becker D, et al. The potential public health and economic value of a hypothetical COVID-19 vaccine in the United States: Use of cost-effectiveness modeling to inform vaccination prioritization. *Vaccine*. 2021;39(7):1157-64.
 62. Gupta R, Morain SR. Ethical allocation of future COVID-19 vaccines. *J Med Ethics*. 2020;medethics-2020-106850.
 63. Hezam IM, Nayeem MK, Foul A, et al. COVID-19 Vaccine: A neutrosophic MCDM approach for determining the priority groups. *Results Phys*. 2021;20:103654.
 64. Wang W, Wu Q, Yang J, et al. Global, regional, and national estimates of target population sizes for COVID-19 vaccination: descriptive study. *BMJ*. 2020;371:m4704.
 65. Hotez E, Hotez PJ, Rosenau KA, et al. Prioritizing COVID-19 vaccinations for individuals with intellectual and developmental disabilities. *EClinicalMedicine*. 2021;100749.
 66. Mazereel V, Van Assche K, Detraux J, et al. COVID-19 vaccination for people with severe mental illness: why, what, and how? *The Lancet Psychiatry*. 2021. doi:10.1016/S2215-0366(20)30564-2.
 67. Risk Factors for COVID-19 Mortality among Privately Insured Patients. A FAIR Health White Paper in Collaboration with the West Health Institute and Marty Makary, MD, MPH, from Johns Hopkins University School of Medicine, November 11, 2020. <https://www.fairhealth.org/publications/whitepapers>.
 68. Landes SD, Turk MA, Formica MK, et al. Covid-19 outcomes among people with intellectual and developmental disability living in residential group homes in New York State. *Disability and Health Journal* 2020, 100969. Disponible en línea <https://doi.org/10.1016/j.dhjo.2020.100969>.