NEUMONÍA E INFECCIONES RESPIRATORIAS EN EL SÍNDROME DE DOWN

Neumonía e infecciones respiratorias en el síndrome de Down. Enero 2021

Santoro, S.L., Chicoine, B., Jasien, J.M., Kim, J.L., Stephens, M., Bulova, P., Capone, G. (2020). Pneumonia and respiratory infections in Down syndrome: A scoping review of the literature. Am J Med Genet Part A. 2020; 1–14. Neumonía e infecciones respiratorias en el síndrome de Down: revisión del alcance de la literatura.

Introducción

La neumonía y las infecciones respiratorias son problemas de las personas con síndrome de Down que preocupan tanto al inicio como al final de sus vidas. Ya en las etapas más tempranas, los bebés con síndrome de Down tienen mayor riesgo de disfagia y de aspiraciones silentes, factores ambos que de riesgo para desarrollar una neumonía (Stanley et al., 2019). En el primer año de vida, la neumonía va asociada a la disfagia en los niños con síndrome de Down. Durante la niñez, la neumonía es la causa nº 1 de su admisión en hospitales, y las infecciones del tracto respiratorio inferior suponen el 40% de las admisiones (Hilton et al., 1999), que en frecuentes casos requirieron su ingreso en las UCI y el recurso del ventilador. En ellos es más frecuente la infección por virus respiratorio sincitial (VRS), y cuando adquieren dicha infección, es mayor su riesgo de hospitalización, mortalidad y la necesidad de ventilación asistida en comparación con los demás niños (Beckhaus y Castro-Rodríguez, 2018). Los niños con síndrome de Down presentan complicaciones pulmonares como son la hipertensión pulmonar, las respiraciones alteradas durante el sueño y las anomalías de las vías respiratorias, así como las infecciones respiratorias (McDowell y Craven, 2011). Más adelante en el transcurso de la vida, se considera a la neumonía como una de las principales causas de muerte (Uppal et al., 2015; Weiner y Stimson, 1948).

Tomados estos datos en su conjunto, sabemos que la neumonía es causa importante de morbilidad en la infancia y la niñez y de mortalidad en la adultez. ¿Habrá una etiología común? ¿Impactará de algún modo la neumonía de la niñez y la adolescencia sobre la salud en etapas posteriores de la vida?

El grupo estadounidense de médicos y otros profesionales sanitarios que atienden a personas con síndrome de Down, que constituyen el Down Syndrome Medical Interest Goup DSMIG-USA Adul Health Workgroup y son miembros del Down Synndrome Medical

Interst Group, en su continuo esfuerzo por analizar y profundizar en las comorbilidades que afectan a las personas con síndrome de Down, han abordado el tema de la neumonía desde múltiples perspectivas, mediante su ya probado método de revisión y análisis de la literatura médica existente (Capone et al., 2018; Capone et al., 2020). Las cuestiones que se plantearon fueron las siguientes:

1. ¿Cuál es la prevalencia de la neumonía (e infecciones respiratorias) en el síndrome de Down a lo largo de la vida?
2. ¿Cuál es su gravedad clínica en las diversas etapas?
3. ¿Cuáles son sus etiologías más frecuentes?
4. Además del síndrome de Down, ¿qué otros factores de riesgo constituyen un aumento de riesgo para estas comorbilidades?
5. ¿Qué se ha estudiado para prevenirlas?
6. La vigilancia y seguimiento (screening) de estas infecciones ¿supone una reducción en su morbilidad o mortalidad?
7. ¿Cuáles son los costes económicos y los posibles beneficios o perjuicios que supone el llevar a cabo este seguimiento?

A tal efecto rastrearon y valoraron, mediante los métodos acreditados, la base de datos PubMed (MEDLINE) (NCBI 1946-2020), con el fin de identificar los manuscritos de investigación original que abordaron los temas elegidos. También se recurrió a otras fuentes: libros, capítulos de libros (Chicoine y McGuire, 2010; Pueschel, 2006; Pueschel y Pueschel, 1992; Rubin y Crocker, 1989), guías de autores reconocidos (Sullivan et al., 2006; van Cleve et al., 2006; Van Cleve y Cohen, 2006), y artículos de revistas (Henderson et al., 2007; K. M. Jensen et al., 2013; Määtta et al., 2011; Real de Asúa et al., 2015; van Allen et al., 1999; Jurenka, 1999; van Buggenhout et al., 1999; Prasher, 1994; Kerins et al., 2008).Tras sucesivas cribas quedaron identificados un total de 42 artículos que incluyeron 17.817 individuos con síndrome de Down y patología broncopulmonar infecciosa, desde recién nacidos a los 74 años. De los artículos, 33 se refirieron a las neumonías de distinta naturaleza, y 9 a infecciones respiratorias.

1. **¿Cuál es la prevalencia de la neumonía (e infecciones respiratorias) en el síndrome de Down a lo largo de la vida?**

Nueve artículos mostraron datos sobre la prevalencia con el 20% de 105 y 36% de 70 pacientes no hospitalizados con síndrome de Down diagnosticados de neumonía (Kapoor et al., 2014; Skotko et al., 2013), neumonía recurrente el 16% de 70 y 21% de 150 pacientes externos (Kapoor et al., 2014; Nisihara et al., 2010), y frecuentes o importantes infecciones respiratorias en 34% de 237 pacientes (Hou & Wang, 1989). La neumonía fue causa de admisión en 1.757 admisiones (26%) (Jensen et al., 2015). Las edades de los

pacientes en 8 estos artículos sobre prevalencia oscilaron entre nacimiento y 21 años; un estudio analizó la prevalencia en adultos y advistió que que la neumonía había sido la causa más frecuente en el 30% de adultos mayores de 30 años (Hayes et al., 2017). Un artículo que analizó a558 individuos describió que la prevalencia de neumonía en personas con síndrome de Down era superior a la de los controles (RR: 6,598, 95%CI: 4,444-9,795) (Uppal et al., 2015. Tres artículos analizaron la prevalencia de VRS: 10% de 814 y 13% de 630 pacientes con síndrome de Down (Grut et al., 2017; Zachariah et al.,2012) y 18% de 222 hospitalizaciones por síndrome de Down (Megged y Schlesinger, 2010) fueron debidas a VRS; estos estudios se centraron en edades desde el nacimiento a los 2 años.

2. ¿Cuál es su gravedad clínica en las diversas etapas de la vida?

Trece artículos mostraron datos que indicaban un aumento en la gravedad de la enfermedad como consecuencia de la infección respiratoria. Los estudios señalaron aumento en la tasa de hospitalizaciones por neumonía en el síndrome de Down (25,6% de 6.869) en comparación con controles (6,4% de 99.305, $p < 0,01$) (Jensen et al., 2015), mayor probabilidad de que se requiriera admisión por infecciones respiratorias (OR: 2,1, 95%CI: 1,1-4,2) (Medrano et al., 2007), y aumento de la probabilidad de admisión a las UCI por exigir ventilación mecánica (Hilton et al., 1999). Entre los que presentaron neumonía adquirida en la calle y que exigió hospitalización en UCI pediátrica, el síndrome de Down mostró mayor probabilidad de fallecimiento que en la población control (Zhang et al., 2013a). Lo mismo ocurrió con los infectados por VRS (Zhang et al., 2013b). Ocho de los artículos que abordaron infecciones respiratorias virales incluyeron datos indicadores de la gravedad de la infección. El síndrome de Down fue identificado como factor de riesgo de infección grave por VRS (Bloemers et al., 2017), de hospitalización por VRS (Manzoni et al., 2017; Sánchez-Luna et al., 2017), con mayor duración de la hospitalización (Kristensen et al., 2017), y mayor coste de hospitalización (Ramphul et al., 2017). La hospitalización por VRS siguió siendo necesaria en el segundo año de vida, no así en los niños control (Grut et al., 2017). Una cohorte pediátrica infectada por influenza 2009 H1N1 mostró un aumento del riesgo de hospitalización de los pacientes con síndrome de Down(16 veces mayor), intubación (8 veces), y muerte (335 veces) que en el grupo control (Pérez-Padilla et al., 2010). Ocho artículos sobre pacientes de diversas edades mostraron que la neumonía o las infecciones respiratorias fueron la causa de muerte en el síndrome de Down; tres estudios de cohorte señalaron la neumonía como causa de muerte en el 25-50% de los adultos (Balrajan et al., 1982; Hou y Wang, 1989; Mathew et al., 1990), y uno señaló a la enfermedad respiratoria como la más frecuente causa principal de muerte en los archivos del hospital (Oppewal et al., 2018), mientras cuatro identificaron a la neumonía e infecciones respiratorias como la principal causa de

muerte en los registros nacionales de fallecimientos (Bittles et al,2007; Englund et al., 2013; Scholl et al.,1982; Uppal et al., 2015). Uppal et al. compararon los datos de mortalidad en 558 personas con síndrome de Down con 5.580 controles del mismo sexo, y mostraron que el fallo respiratorio fue predictor de mortalidad sólo en el síndrome de Down (RR:9,791, 95% CI: 1,6-59,928), mientras que la neumonía era factor de riesgo de mortalidad en el síndrome de Down (RR: 4,476, 95% CI: 1,531-13,077) y en los controles (RR: 6,643, 95% CI: 3,362-13,129). Un estudio de mortalidad en el síndrome de Down a lo largo de la vida mostró a la neumonía como causa del 33,1% de 148 muertes en la niñez, 23,1% de 39 muertes en la adultez y 39,6% de 111 muertes en los de más de 40 años (Bittles et al., 2007).

3. ¿Cuáles son sus etiologías más frecuentes a lo largo de la vida?

Un artículo incluyó detalles sobre los organismos infectantes causantes de la neumonía en una muestra de personas con síndrome de Down (Zhang et al. 2013): 21 individuos con cardiopatía congénita habían tenido seis distintos organismos infectantes: 14 de causa viral y 7 de causa bacteriana. Entre los artículos centrados en las comorbilidades del síndrome de Down, se informó sobre los específicos agentes patógenos responsables de la infección en dos que trataban sobre protocolos específicos para pacientes con síndrome de Down y leucemias (Hasslet et al., 2016; Lehmbecher et al., 2004).

4. Además del síndrome de Down, ¿qué otros factores de riesgo constituyen un aumento de riesgo para estas comorbilidades?

Cuatro artículos identificaron factores generales de riesgo para que los pacientes con síndrome de Down desarrollaran neumonía que incluían: la coinfección con VRS (Zachariah et al., 2012) u otras infecciones respiratorias (Hilton et al., 1999), una cota geográfica alta (35,5% entre 429 a >1.500 m, en comparación con 24,9% entre 6.440, 95% CI -1,9% 23,1%) (Jensen et al., 2015), y una deglución anormal detectada por videofluoroscopia (N = 6 con síndrome de Down (Weir et al., 2007), si bien no está claro si estos factores difieren de los de grupos control. En un estudio con una muestra pequeña se describió un factor protector (N = 33 con síndrome de Down que recibieron vacunación profiláctica frente al VRS): la vacunación profiláctica frente al VRS anterior a la hospitalización por causa de infecciones agudas del tracto respiratorio; de los nueve pacientes admitidos por causa del VRS, sólo uno había recibido la vacunación, los otros ocho no la habían recibido (Sánchez-Luna et al., 2017).

Once artículos describieron cohortes de síndrome de Down con un diagnóstico adicional que puede sugerir factores de riesgo. Concretamente, la neumonía y las infecciones respiratorias aparecieron en: quienes sufrían tratamientos por DS-AML (Hassler et al.,

2016; Kudo et al., 2007; Lehrnbecher et al., 2004),, cardiopatías congénitas (Bush et al., 2018; Layangool et al., 2014; Thompson et al., 1999), o quienes habían recibido cirugía ortopédica (Bush et al., 2018; Layangool et al., 2014; Thompson et al., 1999), o intestinal (Buchin et al., 1986; Cairo et al., 2019), o actuaciones manuales en vías respiratorias (Cockerill et al., 2016; Pravit, 2014). Se mostró la asociación entre la neumonía recurrente y las anomalías de las vías respiratorias, el reflujo gastrointestinal y la hipertensión pulmonar (Bush et al., 2018; Pravit, 2014, Thompson et al., 1999).

5. ¿Qué se ha estudiado para prevenirlas?

Ningún artículo se planteó esta cuestión en los datos originales.

6. La vigilancia (screening) de estas infecciones ¿supone una reducción en su morbilidad o mortalidad?

Aunque los artículos mostraron que la neumonía es un factor de riesgo de mortalidad (Uppal et al., 2015), ninguno se planteó analizar el impacto que la vigilancia de la neumonía podría tener sobre la morbilidad o mortalidad.

7. ¿Cuáles son los costes económicos y los posibles beneficios o perjuicios que supone el llevar a cabo este seguimiento?

Aunque los artículos señalaron el aumento del costo que suponía la hospitalización por causa de neumonías e infecciones por VRS en las personas con síndrome de Down (Hilton et al., 1999; Ramphul et al., 2019), ninguno se planteó estudiar el coste, los beneficios y los perjuicios de esta particular vigilancia.

Recomendaciones

A la vista de lo descrito, los autores propusieron recomendaciones para investigar de forma prospectiva los estudios que llenen las carencias identificadas en esta revisión, tal como se resumen en la tabla siguiente:

Estudios recomendados para llenar las carencias identificadas en la presente revisión.

Recomendaciones para estudios prospectivos que completen las carencias identificadas	Cuestiones clave a plantear
Recoger muestras que identifiquen los agentes patógenos específicos causantes de la neumonía e infecciones respiratorias	Etiología
Evaluar la causa de la neumonía en adultos con síndrome de Down para comprender por qué es la principal causa de fallecimiento, y aprender los medios para impedirla	Etiología / Posible vigilancia
Estudiar en cohortes de síndrome de Down el modo de evaluar etiologías múltiples, como pueden ser la hipotonía, el reflujo gastrointestinal, la relativa inmunodeficiencia (Ram y Chinen, 2011) o el riesgo de leucopenia (Akin, 1988), en relación con el riesgo de neumonía o infecciones respiratorias	Factores de riesgo
En los pacientes con síndrome de Down, evaluar si las dificultades de deglución y PNA podrían presagiar su mortalidad en los que tienen EA, como ocurren en la población ordinaria	Factores de riesgo
Estudios futuros podrían evaluar si la historia clínica tomada del paciente o su cuidador en relación con síntomas asociados (tos, náuseas, carraspeos), podría predecir qué pacientes desarrollarán neumonía	Factores de riesgo / posible vigilancia
Evaluar la eficacia de la vacunación y las estrategia de vacunación para impedir la neumonía por neumococos en niños y adultos con síndrome de Down	Métodos de prevención
Evaluar posibles perjuicios y costes de las vacunas en niños y adultos; incluir si la vacunación reduce los costes relacionados con la hospitalización y la disminución de ingresos en las UCI.	Métodos de prevención
Evaluar la eficacia de otras vacunas (influenza, VRS, y actualmente COVID-19) en niños y adultos, así como sus peligros y costes.	Métodos de prevención
Falta de datos sobre prevención y vigilancia: Estudios sobre las respuestas inmunes a las vacunaciones estándar en la niñez y adultez, para evaluar si las respuestas inmunes son completas o se han reducido.	Métodos de prevención
La evaluación prospectiva del beneficio de la profilaxis en el VRS podría ser útil para aconsejar la vacunación universal a todos los pacientes con síndrome de Down.	Métodos de prevención

Fueron importantes algunos estudios de revisión. En uno de ellos, la prevalencia de neumonía varió con la edad: 40% en la edad 0-29 años y 31% de 30 en adelante; en conjunto, el 34% había sufrido neumonía al menos una vez en su vida y el 18% tuvieron neumonías repetidas, algunas debido a aspiración (Määta et al., 2011). Van Allen et al. (1999) describieron una cohorte en una residencia en la que el 55,2% de los adultos sufrieron neumonía. La neumonía recurrente con recuperación incompleta fue más frecuente conforme disminuía la movilidad de los pacientes, con una prevalencia del 50% en 18 pacientes de 30-43 años, y 60% en 20 pacientes de 47-68 años. Fueron riesgo de aspiración la incompetencia del esfínter gastroesofágico con reflujo y la vida sedentaria. En cuanto a las inmunizaciones, un estudio de revisión destacó que si bien 89 adultos habían recibido las vacunas "estándar", sólo 28 (44%) habían sido inmunizados frente a influenza, 24 (38%) frente a neumococo y ninguno frente a hepatitis B (Henderson et al., 2007). En tres artículos de revisión no se apreciaron neumonías ni infecciones respiratorias (Henderson et al., 2007; Jensen et al., 2013; Real de Asúa et al., 2015).
Análisis y reflexiones

La neumonía ejerce un impacto desproporcionado en las personas con síndrome de Down a lo largo de su vida: se inicia en la infancia y es después causa importante de la mortalidad (Uppal et al., 2015; Weiner y Simon, 1948). Es un tema importante y muy actual a la vista de la presente pandemia COVID-19 y la evidencia de que COVID-19 puede significar un mayor riesgo para las personas con discapacidad intelectual (Turk et al., 2020)[1]. Sabemos que los individuos con síndrome de Down tienen:

1. Mayor prevalencia de neumonía y riesgo de hospitalización.
2. Mayor gravedad de la enfermedad, incluido el riesgo de ventilación mecánica.
3. Mayor número de periodos específicos de riesgo aumentado, como son el tratamiento de leucemias o los postoperatorios.

A lo largo de la búsqueda bibliográfica aquí expuesta, no encontramos datos que expliquen ni la prevalencia ni la gravedad de la neumonía y las infecciones respiratorias; en nuestra opinión, son varios los posibles factores etiológicos: la hipotonía, el reflujo gastroesofágico, la relativa inmunodeficiencia (Ram y Chinen, 2011), el riesgo de leucopenia (Akin, 1988). Sugerimos que la etiología puede ser multifactorial y pensamos que debe ser un área importante de investigación en el futuro.

Con el fin de mejorar los resultados y cambiar la trayectoria en las personas con síndrome de Down, es necesario concentrarse en estas áreas críticas y que han sido identificadas en nuestra revisión bibliográfica:

1. Los vacíos de conocimiento sobre la identificación de los organismos infectantes.
2. La carencia de datos sobre la prevención y la vigilancia de los factores de riesgo.
3. Estimación del coste económico y de los beneficios potenciales que supone la prevención de la neumonía.

La identificación del organismo infectante ha de tener importantes implicaciones sobre la prevención (p. ej., el uso de la vacunación neumocócica para prevenir el S. pneumoniae), la elección de antibiótico[2], y la identificación del factor subyacente de riesgo (p. ej., la presencia de varios organismos infectantes pueden indicar una neumonía por aspiración [Mier et al., 1993] o si es adquirida tras admisión en el hospital se trataría de neumonía hospitalaria). Para pacientes que hayan de someterse a diversas exploraciones o con determinadas comorbilidades, es importante que se tome en consideración la neumonía dentro del concreto conjunto clínico, y ser sensible a la posibilidad de su presencia a la hora de tomar decisiones.
Los datos de que disponemos sobre infecciones por VRS, arriba indicados, obligan a analizar con mayor precisión la posible conveniencia de una inmunización generalizada a los niños con síndrome de Down. Lo mismo sucede con otras vacunaciones, como las neumocócicas.

Queda también por analizar la naturaleza y evolución clínica de estas infecciones en función de la edad del paciente: el agente infectante, las circunstancias concurrentes (p. ej., dificultades de deglución, aspiraciones), la sintomatología más frecuente en cada edad (valor de la fiebre, de la tos, de los signos de auscultación, etc.).
Comentario. Se trata de una revisión y un abordaje del problema de las neumonías e infecciones pulmonares muy concienzudos, y especialmente actuales ante la evidencia de la COVID-19 y su especial repercusión en la población con síndrome de Down. Es evidente que su análisis atañe a la clase sanitaria de un modo particular. Pero es necesario destacar que también atañe al ámbito de la familia y de los cuidadores. La experiencia nos indica con qué facilidad catarros y toses aparentemente vulgares terminan en una neumonía; o cómo un decaimiento general contrasta —y confunde— con temperaturas apenas elevadas, que sólo con el tiempo se hacen altas y revelan la presencia de la patología respiratoria; o cómo signos fonendoscópicos poco relevantes confunden y hacen imprescindible el recurso a la imagen radioscópica. Todo ello apunta a la necesidad de formar a la familia y a los cuidadores en un proceso de vigilancia que sea al mismo tiempo reposada pero clarividente.

Son muy claras las recomendaciones que los autores indican para profundizar en esta problemática. Destaca la necesidad de que los profesionales vayan perfeccionando sus

análisis para dar respuesta a los interrogantes que todavía plantea la neumonía en las personas con síndrome de Down.

Nota. Quien desee disponer de la bibliografía puede solicitarla a down21@down21.org

[1] En relación con el impacto de COVID-19 en el síndrome de Down, en concreto, ver los resultados del estudio internacional de la Trisomy 21 Research Society en: Encuesta internacional sobre COVID y Síndrome de Down. Resultados..

[2] Importante el reciente artículo: Manikam L et al. Effect of antibiotics in preventing hospitalizations from respiratory tract infections in children with Down syndrome. Pediatr Pulmonol. 2020 Sep 30. doi: 10.1002/ppul.25100.