

Neumonía e infecciones respiratorias en el síndrome de Down.

S.L. Santoro, B. Chicoine, J.M. Jasien, J.L. Kim, M. Stephens, P. Bulova, G. Capone

Division of Medical Genetics and Metabolism, Massachusetts General Hospital, Boston (USA)

EN RESUMEN | El artículo revisa los estudios realizados sobre la neumonía y otras infecciones respiratorias en el síndrome de Down, debido a su alta incidencia y causa de mortalidad. Muestra los diseños de investigación, su validez interna, y los principales resultados obtenidos. Confirman la mayor incidencia en comparación con la población general, y detecta las carencias que todavía existen en nuestro conocimiento sobre la etiología de las neumonías, el organismo infectante, los factores de riesgo y las opciones para su prevención y seguimiento. Urge la realización de estudios que completen estas carencias, especialmente en tiempos de la actual pandemia COVID-19.

ABSTRACT | Pneumonia and respiratory infections impact infants and children with Down syndrome; pneumonia is a leading cause of mortality in adults with Down syndrome. We aimed to review the literature to evaluate gaps and address key questions. The study details including research design, internal validity, external validity, and relevant results are presented. Pneumonia and respiratory infections are more prevalent and more severe in individuals with Down syndrome compared to healthy controls through literature review, yet there are gaps in the literature regarding the etiology of pneumonia, the infectious organism, risk factors for infection, and to guide options for prevention and screening. There is urgent need for additional research studies in Down syndrome, especially in the time of the current COVID 19 pandemic.

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 vida. Ya en las etapas más tempranas, los bebés con SD tienen mayor riesgo de disfagia y aspiración silente, 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 SD. Durante la niñez, la neumonía es la causa nº 1 de admisión en hospitales, y las infecciones del tramo respiratorio inferior suponen el 40% de las admisiones (Hilton et al., 1999), que en frecuentes casos requirieron admisión 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 SD 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. Mas adelante, 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 de médicos y otros profesionales sanitarios que atienden a personas con síndrome de Down, que constituyen el *Down Syndrome Medical Interest Group DSMIG-USA Adul Health Workgroup* y son miembros del *Down Syndrome Medical Interest 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 (*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; Määttä et al., 2011; Real de Asúa et al., 2015; van Allen et al., 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 pacientes desde los recién nacidos a los 74 años, hasta un total de 17.817 individuos con síndrome de Down. 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 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 a 558 individuos describió que la prevalencia de neumonía en personas con SD 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 (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; Lehmann 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), intestinal (Buchin et al., 1986; Cairo et al., 2019), o maniobras en vías respiratorias (Cockerill et al., 2016; Pravit, 2014). Se mostró la asociación entre las anomalías de las vías respiratorias, el reflujo gastrointestinal y la hipertensión pulmonar con la neumonía recurrente (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 vigilancia.

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.

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).

Nota: Bibliografía disponible mediante solicitud a: administracion@downcantabria.com.

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