

Infecciones respiratorias en niños con síndrome de Down

Por Jesús Flórez

INTRODUCCIÓN

Los problemas respiratorios son causa importante de morbilidad y mortalidad en los niños con síndrome de Down. Por eso se les dedica creciente atención y son objeto de revisiones frecuentes que aparecen en distintas revistas médicas, tanto de carácter general como especializado. Aparecen a cualquier edad, pero sin duda son mucho más frecuentes durante los primeros años. De hecho constituyen la razón principal de las admisiones hospitalarias en la población con síndrome de Down, con estancias más prolongadas, mayor resistencia al tratamiento, y mayor número de recaídas que en el resto de la población. Estas admisiones exigen con frecuencia el recurso al servicio de urgencias por la rapidez con que evolucionan hacia cuadros de mayor gravedad.

Las causas son diversas. Existen problemas relacionados con: a) la estructura de las vías respiratorias, tanto superiores como inferiores, así como la del propio parénquima pulmonar; b) fenómenos de laringomalacia, traqueomalacia y estenosis subglótica; c) trastornos respiratorios relacionados con el sueño; d) sibilancias; e) complicaciones de las cardiopatías congénitas; f) problemas de la circulación pulmonar (hipertensión); g) problemas estructurales y funcionales (deglución, reflujo gastroesofágico) del tubo digestivo; h) la hipotonía y la obesidad; i) las infecciones respiratorias. Aunque citadas en último lugar, las infecciones respiratorias ocupan un puesto destacado en la patología respiratoria de los niños con síndrome de Down, y en ellas se centrará el presente artículo.

De manera casi simultánea han aparecido recientemente en la literatura mundial cinco artículos que abordan aspectos distintos de las infecciones respiratorias en niños con síndrome de Down. El primero (Watts y Vyas, 2013) presenta una revisión actualizada sobre los problemas respiratorios en general, y dedica un apartado especial a la infecciones. El segundo (Fitzgerald et al., 2013) analiza las admisiones hospitalarias de todos los niños con síndrome de Down nacidos en Western Australia entre 1 de enero de 1983 y 31 de diciembre de 1999 (405) y sus admisiones hospitalarias hasta 31 de diciembre de 2004 (3.786). El tercero (Bertrand et al., 2013) presenta un caso típico de infección respiratoria en una niña con síndrome de Down, como ejemplo significativo, y a partir de él revisa la problemática de las infecciones en esta población. El cuarto (Paes et al., 2013) y el quinto (van Beek et al., 2013) abordan una cuestión

EN RESUMEN | Los problemas respiratorios son causa importante de morbilidad y mortalidad en los niños con síndrome de Down. Recientemente han aparecido en la literatura mundial cinco artículos que abordan aspectos distintos de las infecciones respiratorias en niños con síndrome de Down. Ofrecemos un resumen de estos artículos, con aportación especial sobre la respuesta inmunitaria, y haremos especial énfasis en la infección por el virus respiratorio sincitial, por ser el más problemático y el que plantea la necesidad de tomar una línea de acción que esté justificada y sea bien ponderada. La peculiaridad del quinto artículo es que ofrece el estado de la cuestión desde la perspectiva de la Unión Europea.

J. FLÓREZ

Asesor científico de la Fundación Síndrome de Down de Cantabria, Correo-e: florezj@unican.es

muy debatida y problemática en el contexto de las infecciones respiratorias en el síndrome de Down: el riesgo de las infecciones por el virus respiratorio sincitial. La peculiaridad del quinto artículo es que ofrece el estado de la cuestión desde la perspectiva de la Unión Europea.

Por su interés, ofrecemos un resumen de estos artículos, con aportación especial sobre la respuesta inmunitaria, y haremos especial énfasis en el quinto sobre la infección por el virus respiratorio sincitial, por ser el más problemático y el que plantea la necesidad de tomar una línea de acción que esté justificada y sea bien ponderada.

Los niños con síndrome de Down parecen ser más susceptibles a las infecciones de las vías respiratorias. En un estudio retrospectivo sobre admisiones hospitalarias de niños con síndrome de Down, la patología respiratoria alcanzó el 54 % de las admisiones, y fue la causa más frecuente de recurrir a la unidad de cuidados intensivos (43%) y a la ventilación (50%). La neumonía fue el diagnóstico más frecuente entre los niños hospitalizados y admitidos en las unidades pediátricas de cuidados intensivos. La duración de la hospitalización en niños con síndrome de Down fue entre dos y tres veces mayor que en los demás niños. En otro estudio de carácter poblacional, el diagnóstico principal más frecuente para requerir hospitalización fue la cardiopatía congénita. Pero, como grupo, los problemas respiratorios fueron los diagnósticos principales más frecuentes, llegando al 42% de las admisiones, y al 70,5% de los niños que no padecían cardiopatía congénita. Después de la cardiopatía congénita, la neumonía, la bronquitis aguda o la bronquiolitis fueron el segundo y tercer diagnóstico más frecuente.

En el estudio realizado en Western Australia, las infecciones respiratorias fueron la causa principal de la admisión en el 26,7%. Las del tracto superior (amígdala, adenoides, croup) estaban presentes en el 58,5% de las admisiones, las del tracto inferior (neumonía, bronquiolitis aguda) en el 37,5%, y las de carácter general en el 20,2%. La mayoría pertenecía a las edades más inferiores.

En pacientes por debajo de los 19 años, las infecciones respiratorias son la segunda causa de mortalidad más frecuente, después de la cardiopatía congénita. Todo este conjunto de datos sugiere que, aun cuando las cardiopatías congénitas siguen siendo causa importante de morbilidad y mortalidad, las infecciones respiratorias ocupan un puesto muy próximo en términos de impacto sobre la salud de los niños y adolescentes con síndrome de Down.

Descripción de un caso clínico (Bertrand et al., 2013)

Una niña con síndrome de Down de 10 meses mostró un día una historia de fiebre, fatiga y disnea. Unos días antes tuvo tos que era productiva y 5 episodios de vómitos el día anterior a su ingreso. Presentaba rinorrea, congestión, pérdida de apetito e irritabilidad. Había sido operada de canal aurículo-ventricular a los 6 meses. Al ingresar su temperatura era de , frecuencia cardíaca de 162 pulsaciones/minuto, frecuencia respiratoria de 32 respiraciones/minuto y saturación de oxígeno del 80% al respirar el aire normal. En la auscultación se apreciaron sibilancias dispersas en el campo pulmonar superior derecho. Piel caliente y húmeda. No se pudieron visualizar las membranas timpánicas.

Fueron negativos los análisis de virus respiratorios: adenovirus, influenza A, influenza B, virus respiratorio sincitial y parainfluenza 1, 2 y 3. Fueron negativos dos cultivos de sangre. La radiografía mostró consolidación en el pulmón derecho: perihiliar y del lóbulo superior. Empezó el tratamiento con una cefalosporina, la ceftriaxona, y un macrólido, la azitromicina, por vía intravenosa, el adrenérgico 2 levalbuterol en nebulizador, y suplementos de oxígeno porque su saturación descendía por debajo del 80% cuando solo respiraba aire. A los 5 días de hospitalización, la radiografía seguía mostrando opacidad del parénquima en el lóbulo superior derecho, más amplia que en la radiografía anterior. La concentración de procalcitonina sérica se normalizó en el día 8º lo que sugería que la infección activa se resolvía. La azitromicina fue suspendida en el día 5º y la ceftriaxona en el día 10º. Debido a la lenta resolución de su curso clínico, su dependencia de oxígeno y el empeoramiento de la imagen radiográfica, la niña permaneció hospitalizada durante 16 días, al cabo de los cuales fue dada de alta a su casa, con oxígeno y nebulizador de levalbuterol.

Se barajan diversas hipótesis para explicar por qué los niños con síndrome de Down son más susceptibles a las infecciones respiratorias. Destacan las múltiples anomalías anatómicas que se inician en el macizo orofacial, siguen a lo largo de las vías respiratorias tanto superiores como inferiores, y terminan en el propio parénquima pulmonar. A ello se añade el frecuente reflujo gastroesofágico por el que contenido gástrico puede ascender y ser aspirado por las vías respiratorias, la hipotonía muscular que reduce la amplitud de la respiración. Y asumen un importante papel las anomalías inmunológicas que frecuentemente acompañan al síndrome de Down. No se puede afirmar que exista una inmunodeficiencia grave, pero ciertamente existe un suficiente número de anomalías, variadas, que en conjunto reducen la eficacia de la respuesta inmunológica que surge ante un agente infeccioso.

ANOMALÍAS INMUNOLÓGICAS

Cubren un espectro amplio, pero no significa que todas aparezcan conjuntamente, ni mucho menos se dan en todos los casos. Afectan tanto a la inmunidad innata como adquirida (Bloemers et al., 2010).

a) Respuesta inmune innata. Comprende los mecanismos naturales de defensa que los organismos poseen de manera innata para hacer frente a microorganismos, tras el reconocimiento de moléculas que les son ajenas. Esta respuesta está generada por los leucocitos polimorfonucleares, las células citotóxicas naturales de estirpe linfoide (NK), los monocitos y macrófagos, y las células dendríticas presentadoras de antígenos. La inmunidad innata es muy importante con sistema de defensa de primera línea frente a los microorganismos.

En lo que respecta al número de las distintas células implicadas en esta respuesta, hay muy pocos estudios en el síndrome de Down. Los más significativos muestran una reducción de las células NK CD16+CD56+ en los niños, aunque su número se restablece en los adultos. Son más los estudios realizados sobre la función de las células. Se ha observado desde hace años y en varios estudios una reducción de la capacidad migratoria quimiotáctica de los leucocitos polimorfonucleares y de los fagocitos mononucleares en el síndrome de Down. Los resultados sobre la capacidad fagocítica de los polimorfonucleares son variables, en unos se aprecia disminución y en otros no hay variaciones con relación a los controles. Más constante es el aumento de la apoptosis de neutrófilos y eosinófilos. En conjunto, también se aprecia una reducción de la capacidad citotóxica de las células NK.

b) Respuesta inmune adaptativa o adquirida. Es un sistema de defensa complementario que se va desarrollando en el organismo tras la exposición a un antígeno, y está mediado por sus elementos característicos: los linfocitos T, los linfocitos B y las moléculas solubles producidas por estos últimos, las inmunoglobulinas.

Los **linfocitos T** se forman en el timo mediante diferenciación y expansión de los timocitos; la diferenciación significa una especialización para dar origen a las diversas formas de linfocitos T: los linfocitos T-CD8⁺ o citotóxicos, los linfocitos T-CD4⁺ o cooperadores (TH) los cuales adoptan diversas formas, como son las células T efectoras que activan a otros tipos celulares (subtipos TH₁, TH₂, TH₁₇), y las células T reguladoras o supresoras que son capaces de inhibir la actividad de otras células.

El timo en las personas con síndrome de Down muestra, desde edades tempranas, alteraciones de su desarrollo con reducción del grosor de la corteza y de zona de contacto corticomedular, con depleción de los timocitos corticales. Estas alteraciones pueden aumentar con la edad, sugiriendo que existe una temprana involución y atrofia del timo. En los niños se ha observado una disminución en las proporciones de timocitos CD1⁺, CD3⁺, CD4⁺ y CD8⁺. El linfocito T posee una molécula reconocedora del antígeno: TCRαβ; estos linfocitos derivan de los correspondientes timocitos TCRαβ. En los niños con síndrome de Down se ha apreciado una ligera reducción de estos timocitos, y una disminución de la respuesta proliferativa a la IL-4, lo que indica una disfunción en los mecanismos de maduración del timo, con retraso en la maduración para formar linfocitos T.

El número total de leucocitos y de linfocitos está disminuido en los niños con síndrome de Down de todas las edades; esta reducción suele aminorarse conforme avanza la edad. En consecuencia está reducido el número de células T, sobre todo en los dos primeros años de vida, y por tanto el número de células T-CD4⁺ y CD8⁺; la proporción CD4⁺/CD8⁺ es estable a lo largo de la vida pero su valor en el síndrome de Down es menor que en la población control, lo que indica una mayor reducción del grupo de células T-CD4⁺.

Se han realizado numerosos estudios sobre la funcionalidad de los diversos grupos de linfocitos T en personas con síndrome de Down de muy diferentes edades, como por ejemplo la respuesta proliferativa a distintos estímulos mitógenos o la citotoxicidad mediada por células y dependiente de anticuerpos (ADCC). Los resultados son muy dispares, quizá por la diversidad de estímulos y de situaciones analizadas. Pero en conjunto se puede afirmar que en las personas con síndrome de Down existe una reducción en la capacidad proliferativa y en la citotoxicidad de las células T, incluida la ADCC.

Varios estudios han demostrado también la disminución de **linfocitos B** como consecuencia de una disfunción en su expansión y su maduración, más persistente con la edad que las de linfocitos T. Puede haber reducción de las células B CD19. En cuanto a su producción de inmunoglobulinas, la producción de anticuerpos IgM es normal o está disminuida en los niños con síndrome de Down, mientras que es normal o incluso está aumentada la de IgG e IgA.

Es también notable la menor respuesta inmunológica que a veces muestran los niños con síndrome de Down a las vacunas; por ejemplo, a las de la gripe, polio, pertussis, neumococo o tétanos.

PRIMERAS CONCLUSIONES

De lo expuesto se desprenden conclusiones importantes.

- a) La morbilidad respiratoria afecta seriamente a los niños con síndrome de Down; dentro de ella, las infecciones ocupan un importante lugar.
- b) Influye de forma notable sobre su calidad de vida por el número y extensión de sus episodios así como de su recurrencia, que obligan a interrumpir el curso normal de la actividad o incluso a exigir estancias hospitalarias, con su correspondiente costo sanitario, sea público o privado.
- c) Por consiguiente, uno de los retos pendientes en el cuidado de la salud de las personas con síndrome de Down es evitar la aparición de estas infecciones, y mejorar los sistemas de tratamiento.

INFECCIONES POR EL VIRUS RESPIRATORIO SINCITAL

El virus respiratorio sincital (VRS) es causa importante de infecciones de las vías respiratorias inferiores en los niños con síndrome de Down. De hecho, los que la padecen exigirán hospitalización con más probabilidad que los que no tienen síndrome de Down. El curso del episodio infeccioso es también más grave y requiere una estancia hospitalaria más prolongada, con mayor necesidad de ventilación asistida y mayor mortalidad. Por este motivo, algunos han propuesto realizar profilaxis de esta infección (vacunación con anticuerpo específico: el palivizumab) a todos los niños con síndrome de Down, y no sólo a los que tienen cardiopatía congénita, situación en la que la vacunación es obligada. Prestamos ya atención a este tipo de infecciones y su posible tratamiento con palivizumab en esta revista (Figueres y Flórez, 2006).

Paes et al. (2013) acaban de publicar sus resultados sobre la aplicación profiláctica de este anticuerpo a 13.310 niños situados en 32 sitios de Canadá. De ellos, 600 tenían síndrome de Down (< 2 años de edad) (grupo SD), 11.081 fueron niños sin síndrome de Down que recibieron profilaxis por encontrarse dentro de las indicaciones estándar para recibirla (prematuridad, cardiopatías) (grupo SI), y 1.629 eran niños sin síndrome de Down que la recibieron debido a la presencia de otras enfermedades (grupo MI). Su objetivo fue comparar la razón de ries-

go de las infecciones respiratorias y de las hospitalización por VRS en el grupo SD frente a los grupos SI y MI. Los niños de cada grupo recibieron una media de inyecciones de palivizumab, por estación de RSV, de $4,3 \pm 1,4$ (grupo SD), $4,1 \pm 1,6$ (grupo SI) y $4,5 \pm 1,4$ (grupo MI). Las tasas de cumplimiento fueron similares en los tres grupos. Las tasas de incidencia de hospitalizaciones por infecciones respiratorias fue de 10,5% en el grupo SD, 5,7% en el grupo SI y 10,9% en el grupo MI. Pero dentro del grupo SD hubo marcadas diferencias, ya que en los niños con síndrome de Down sin patología asociada la tasa de hospitalizaciones por infecciones respiratorias fue de 6,6%, una cifra muy inferior a la observada cuando al síndrome de Down se asociaba otra patología, especialmente la cardíaca. En cuanto al riesgo de hospitalización por infección VRS, las tasas de hospitalización fueron de 1,53% en el grupo SD, 1,45% en el grupo SI y 2,27% en el grupo MI.

Los autores de este estudio concluyen que los niños con síndrome de Down de edad < de 2 años, tanto sanos como los que tienen factores de riesgo, tienen mayor riesgo de hospitalización por infecciones respiratorias y deberían ser considerados candidatos para recibir profilaxis de VRS para reducir la hospitalización por este virus. Las cifras de hospitalización por VRS en los niños con síndrome de Down vacunados son tan bajas como las conseguidas en los niños vacunados que no tienen síndrome de Down. Subrayan también la falta de efectos secundarios en todos los grupos. En Canadá, la recomendación de vacunación con palivizumab a todos los niños con síndrome de Down queda a criterio de cada provincia. En Ontario y Alberta no hay limitación alguna de prescripción para cualquier niño con síndrome de Down de edad < 2 años.

PROFILAXIS DE VRS EN LA UNIÓN EUROPEA

El último de los artículos (van Beek et al., 2013) tiene un interés especial para nosotros porque analiza el conocimiento y práctica actuales de la profilaxis VRS en niños con síndrome de Down en la Unión Europea. Por eso reproducimos a continuación, traducida al español, una amplia versión del artículo recientemente publicado en la revista *Clinical and Developmental Immunology*.

INTRODUCCIÓN

En 2007, los estudios mostraron que el síndrome de Down por sí mismo es un factor independiente de riesgo de infección grave y de hospitalización (OR: 12,6), lo que se confirmó en 2009 y 2010. No hay ningún fármaco que cure directamente el VRS, sólo puede ser prevenido. El tratamiento del VRS comprende la educación de los padres sobre cómo prevenir la infección, la implementación de una correcta higiene de manos, y/o la administración del palivizumab, un anticuerpo monoclonal contra la proteína RSV-F, durante la estación anual de mayor contagio. Este anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado neutraliza el virus al fijarse al sitio antigénico de la proteína F de fusión del VRS. La proteína de fusión neutraliza los dos serotipos RSV, A y B. El palivizumab se ha convertido en elemento clave para niños con otros factores de riesgo de padecer bronquiolitis grave por VRS, como son la cardiopatía congénita, la enfermedad pulmonar crónica y la prematuridad (pre-término con 35 semanas o menos de gestación y con menos de 6 meses de vida, o nacidos con bajo peso menores de 24 meses). En estos niños, se ha demostrado que el palivizumab reduce las tasas de hospitalización en un 39-78%. En estas poblaciones infantiles, la adopción de profilaxis con VSR varía entre el 25 y el 100%.

Se desconoce el uso rutinario de la profilaxis en niños con síndrome de Down que presentan otros factores de riesgo de hospitalización por VRS. Además, no se sabe si el reciente reconocimiento de que en estos niños existe un mayor riesgo de padecer bronquiolitis grave ha influido sobre la práctica de profilaxis VRS. Con el fin de determinar si la aparición de esta evidencia científica ha impactado sobre la profilaxis VRS en bebés con SD, parece oportuno investigar las posibles influencias directas e indirectas. Se define la

influencia indirecta como cualquier cambio en el conocimiento, toma de conciencia o actitud. La influencia directa es cualquier cambio en la conducta, lo que incluye cambios en la práctica clínica, sean los observados externamente o los informados por los propios agentes. El objetivo principal de este estudio fue valorar el conocimiento de los agentes sanitarios en la Unión Europea (UE) sobre la infección VRS en niños con síndrome de Down, con o sin riesgos adicionales, y determinar si ello ha influido sobre en la implementación de la profilaxis VRS. Se espera que esta información ofrezca un fundamento sólido para la futura investigación sobre este tema.

MATERIALES Y MÉTODOS

Cuestionario para cuidadores de SD. De los 27 países de la UE, se eligieron 25 con más de un millón de habitantes: Alemania, Austria, Bélgica, Bulgaria, Chipre, Dinamarca, Eslovaquia, Eslovenia, España, Estonia, Finlandia, Francia, Grecia, Holanda, Hungría, Irlanda, Italia, Latvia, Lituania, Polonia, Portugal, Reino Unido, República Checa, Rumanía y Suecia. El número elegido de participantes por cada país se basó en una estimación del número de niños con síndrome de Down en ese país. Se estimó que el número de pediatras necesario en la UE era 68. El tamaño de la muestra se basó en una estimación total combinada usando la población, la tasa de nacimientos y la incidencia de síndrome de Down.

Se pidió a las organizaciones locales síndrome de Down de cada país que proporcionaran información de contacto sobre pediatras que pudieran participar en el cuestionario. A cada participante se pidió que ofreciera detalles de contacto con dos pediatras especializados en la atención de estos niños. Si las participaciones eran insuficientes, se identificaron más participantes potenciales recurriendo a bases de datos web sobre pediatras que hubiesen publicado artículos sobre el síndrome de Down, el VRS o temas pediátricos generales, y mediante localización de clínicas para el síndrome de Down y grandes hospitales. Se realizó el contacto mediante circulares y correos electrónicos. La participación fue voluntaria y no-anónima.

Se definió el conocimiento indirecto como el porcentaje de cuidadores que respondieron afirmativamente a la pregunta: *¿Es consciente de que la bronquiolitis por VRS es más frecuente en los niños con síndrome de Down?* Su actitud sobre la implementación de la profilaxis VRS fue determinada mediante una escala de Likert que valoraba desde “muy importante” (A) a “no lo sé” (F) en relación con la pregunta a cada individuo sobre cómo se sentían respecto a la inclusión de una declaración sobre profilaxis VRS en las actuales guías de salud, emitidas en cada país por sus específicos cuerpos asesores pediátricos. El porcentaje de cuidadores que respondían “muy importante” fue considerado como actitud positiva. Se preguntó a los participantes si disponían de una guía de salud local sobre el síndrome de Down, si esa guía contenía una declaración sobre el tratamiento de VRS, y, de no tenerla, si consideraba que debería ser incluida en la siguiente edición de la guía. En caso de que hubiera en la guía una declaración sobre profilaxis VRS, se les preguntó si el gasto de la profilaxis es reembolsado, y cómo. Se preguntó a los participantes qué niños con síndrome de Down deberían cualificarse para recibir profilaxis localmente y si se incluían factores de riesgo en la decisión de administrar dicha profilaxis. Además, se pidió a todos los participantes que ofrecieran una estimación del porcentaje de niños con síndrome de Down en los diversos subgrupos que recibían profilaxis VRS. Se evaluó la familiaridad con el síndrome pidiendo a los participantes una estimación sobre el número de niños a los que atienden cada mes, la incidencia de síndrome de Down en su país, y la tasa de hospitalización por VRS para los diversos subgrupos de niños con síndrome de Down.

Guías sobre síndrome de Down. Se definió el conocimiento directo como el porcentaje de guías con declaraciones sobre profilaxis VRS. Se obtuvieron las guías locales a través de los pediatras, organizaciones para el síndrome de Down, páginas web. En las guías valoramos si contenían el término VRS y la palabra *palivizumab*, o *Synagis*, o *anticuerpo monoclonal*. Valoramos si la guía declaraba que la infección VRS aparece más frecuentemente en los niños con síndrome de Down y que éstos la sufren con mayor gravedad. Determinamos también si la guía decla-

raba a qué subgrupos de niños había de aplicarse la profilaxis VRS. Se valoraron las declaraciones en relación con la claridad y con la disponibilidad para ofrecer más información sobre infecciones VRS en niños con síndrome de Down.

Análisis estadístico. Se compuso una base de datos mediante Excel y SPSS 20. Se resumieron las características de los participantes y sus respuestas, y se analizaron los resultados mediante frecuencias y proporciones. La influencia indirecta de la actitud se muestra como una figura radar que muestra la proporción de diferentes opiniones en relación de unas con otras. En un mapa se muestra el resumen de los resultados sobre la influencia directa del conocimiento actual. Se analizaron los resultados mediante test chi-cuadrado o el ANOVA según fuera apropiado. Se ajustó la significación en $P \leq 0,05$. Los participantes con falta de datos fueron excluidos de los análisis referentes a las respectivas variables.

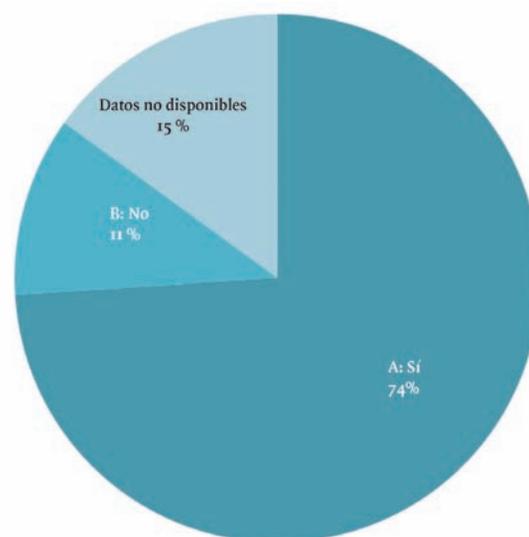
RESULTADOS

Cuestionario para cuidadores. La tasa de participación fue 77,9% (53/68). No hubo participantes de Latvia, Bulgaria y Chipre. Ocho participantes (15,1%) estaban asociados a una organización síndrome de Down. La mayoría fueron pediatras (n=41, 78,8%), dos no pertenecían al campo médico (3,8%), y dos eran enfermeras. El número medio de niños con síndrome de Down a los que se atendía de manera regular en los hospitales locales fue 171 (DE: 288, intervalo: 0-1200).

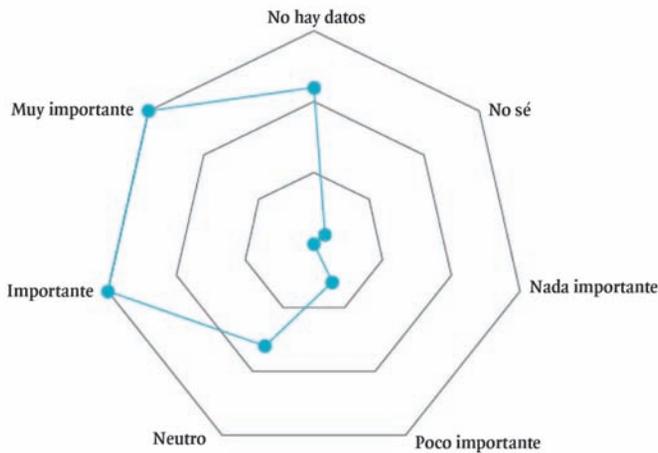
Todos los participantes conocían la bronquiolitis VRS, seis (13,3%) no sabían que los niños con síndrome de Down tienen mayor riesgo de padecerla, y la mayoría (n=39, 86,7%) era consciente de que estos niños padecen bronquiolitis VRS con mayor frecuencia (fig. 1). La fuente de este conocimiento fue casi siempre la literatura científica (n=32, 82,1%). No dieron datos ocho participantes. La mayoría (n=30, 71,4%) afirmó que una declaración sobre la profilaxis VRS en las guías de salud síndrome de Down es importante o muy importante, mientras que sólo tres (7,1%) declaró que no era importante; siete se mostraron neutros (16,7%) y uno no sabía si tal declaración era relevante (2,4%). Doce participantes no respondieron a esta pregunta.

Cinco participantes (11,1%) afirmaron que tienen una guía de salud local en la que se habla de la profilaxis VRS, y según cinco participantes se está considerando dicha afirmación en la siguiente edición de la guía. Tres afirmaron que nunca usaron palivizumab para niños con síndrome de Down (5,6%), y dos lo usaron en todos los niños con síndrome de Down (3,8%). Treinta y uno (58,8%) y 25 (47,2%) apoyaban la implementación de profilaxis VRS en niños con síndrome de Down con cardiopatía congénita o con prematuridad, respectivamente. Respondieron por lo común que los niños con síndrome de Down y cardiopatía congénita o los nacidos prematuramente (edad gestacional < 32 semanas) recibían profilaxis VRS de manera regular (definida como >10% que recibía profilaxis) (n=21, 39,6%; n=18, 34,0%). Sólo 11 de los participantes promovían la higiene y educación preventivas (fig. 2).

Guías de salud. No se consiguieron todas las guías, en su mayor parte porque no estaban disponibles, o no lo estaban en inglés (fig. 3). Se obtuvo una copia de Alemania Bélgica, Irlanda y Holanda, y dos diferentes del grupo que representaba España, Italia, Portugal y



[Figura 1] RESPUESTAS A LA SIGUIENTE PREGUNTA: ¿CONOCÍA QUE LA BRONQUIOLITIS VRS SE ENCUENTRA MÁS A MENUDO EN EL SÍNDROME DE DOWN? (A) INDICA LA RESPUESTA SÍ, LO CONOCÍA. (B) INDICA LA RESPUESTA NO, PERO HABÍA OÍDO SOBRE ESA ENFERMEDAD. (DATOS PERDIDOS) INDICA EL PORCENTAJE DE PARTICIPANTES QUE NO RESPONDIERON A ESTA PREGUNTA.



[Figura 2] RESPUESTAS A LA SIGUIENTE PREGUNTA: ¿CÓMO SE SIENTE ACERCA DE LA DECLARACIÓN SOBRE EL USO DE PALIVIZUMAB EN LAS GUÍAS/PROTOCOLOS PARA EL TRATAMIENTO DE LOS NIÑOS CON SÍNDROME DE DOWN? SE MUESTRAN LAS RESPUESTAS EN SU RELACIÓN DE UNAS CON OTRAS.

ma versión de la guía local. En conjunto, los cuidadores mostraron un alto grado de conciencia sobre el riesgo mayor de infección VRS en los niños con síndrome de Down, y la mayoría pensaron que dicha declaración sobre la profilaxis sería muy importante.

Este es el primer estudio que investiga la extensión del conocimiento sobre la infección VRS en los cuidadores sanitarios del síndrome de Down y el impacto de su conocimiento sobre la implementación de una profilaxis específica para el VRS en los países del Unión Europea. En esta encuesta, sólo entre 2 y 21 de los participantes consideraron que se hacía profilaxis VRS a niños con síndrome de Down de manera regular, según fuera una determinada indicación. La tasa más baja de profilaxis podría explicar por qué la tasa estimada de hospitalización (por lo general >10%) era superior a la que se espera cuando se usa palivizumab (1-2%). Paes et al. (2012) observaron un aumento proporcional de cuatro veces, entre 2006 y 2010, en el número de pacientes que recibieron palivizumab para situaciones médicas no prescritas, siendo el mayor aumento en la población con síndrome de Down que formaba el 20,3% de toda la cohorte. Más recientemente, Zacariah et al. (2012) confirmaron que los lactantes con síndrome de Down, independientemente de los tradicionales factores de riesgo, tienen un riesgo mayor de hospitalización al desarrollar una infección VRS en el tracto respiratorio inferior. Nuestro estudio demuestra también que el palivizumab es usado también “fuera de prescripción” en la UE para niños con síndrome de Down sin factores adicionales de riesgo. Dos de los participantes (3,8%) estimaron que >10% de niños sanos con síndrome de Down recibían profilaxis VRS.

No se pueden determinar, a partir de esta investigación, los principios que gobiernan la carencia de una guía de tratamiento en estos niños (influencia directa). Quizá la falta de comprensión de la gravedad de una infección VRS sea el principal obstáculo para conseguir la implementación de la profilaxis. En nuestro estudio, los participantes sí que mostraron con-

Reino Unido. La fecha de aparición de las guías osciló entre 2001 y 2011. La presencia de una declaración sobre síndrome de Down y VRS se confirmó en una sola guía (Holanda); fue la única que contenía palabras VRS, palivizumab, o synagis o anticuerpo monoclonal.

Factores relacionados con la implementación. Se pidió a los participantes en el cuestionario que dieran su mejor estimación sobre la incidencia de hospitalizaciones VRS. Las tasas de hospitalización no influyeron de forma significativa sobre la implementación de la profilaxis en la guía de salud. Se consideró como incidencia alta de síndrome de Down, arbitrariamente, la cifra de >1:800 nacimientos vivos. Se apreció una correlación entre tasa alta de incidencia de síndrome de Down y existencia de guía de salud.

DISCUSIÓN

Los niños con síndrome de Down tienen un riesgo muy alto de padecer bronquiolitis VRS grave. Sin embargo, no se conoce el grado de implementación de este conocimiento en la atención a estos niños. Encontramos una declaración sobre el uso de profilaxis VRS en solo una de las doce guías europeas de salud recibidas. Cinco de los cuidadores que participaron en el cuestionario afirman que se considerará dicha declaración en la próxi-

ciencia de que aumenta el riesgo de infección grave VRS en los niños con síndrome de Down. Puesto que la influencia indirecta parece ser positiva y las influencias directa e indirecta no aparecen asociadas de manera significativa, son otros los factores que han de impactar sobre la implementación de la profilaxis. Uno de ellos puede ser la aceptación por parte del paciente de recibir la profilaxis, y el posterior compromiso de completar el curso de inyecciones a lo largo de la temporada propia de la infección. El cumplimiento en la toma de palivizumab mejora cuando la administración se realiza en casa y no en la consulta. También los pediatras desean disponer de más material educativo sobre esta infección, dirigido al sanitario y a la familia, con recordatorios a los padres. Algunos han conseguido a nivel provincial que el 100% de los niños con cardiopatía congénita reciban la profilaxis. Nuestra investigación no ha tocado el tema de los posibles factores relacionados con el paciente, ni hemos investigado la influencia del coste del anticuerpo en la adopción de la profilaxis en la UE.

El presente estudio ofrece puntos fuertes y débiles. No fue posible realizar el estudio para determinar las razones que rigen la implementación de la profilaxis, basado en la opinión de los pacientes. Se usó un cuestionario no validado. La proporción de respuestas válidas fue más bajo para los participantes con una declaración sobre VRS en su guía local de salud. No se pudo conseguir todas las guías existentes; la proporción de guías en inglés fue superior a las de otros idiomas. No obstante, tomaron parte participantes de 22 países. Se han tenido en cuenta las influencias tanto directas como indirectas mediante los cuestionarios y las guías de salud complementarias. Varias preguntas no tuvieron respuesta, en una proporción considerable. Aunque ésta es una limitación metodológica, nos da información adicional sobre las cuestiones que son más difíciles de responder.

La bronquiolitis VRS es un importante tema de salud en los niños con síndrome de Down, ya que alcanza el 17,6% de todas las admisiones hospitalarias para esta población, frente al 7-9% de la población infantil. Además se ha observado recientemente que el palivizumab reduce los días con sibilancias en recién nacidos pre-término que, por lo demás, están sanos. Esto podría tener particular interés en niños con síndrome de Down, ya que presentan mayor riesgo de recurrencia de sibilancias, si bien no se ha determinado el papel del VRS en las sibilancias recurrentes en el síndrome de Down.

A pesar de este conocimiento, el tratamiento de la infección por VRS no se encuentra integrado en la atención a los niños con síndrome de Down. Nuestros resultados pueden servir de base para futuros estudios sobre este tema. Pueden ser instrumentales para diseñar e implementar un programa de profilaxis dirigido a mejorar la atención de estos niños mediante la profilaxis de la bronquiolitis por VRS.



[Figura 3] DECLARACIÓN SOBRE EL VIRUS RESPIRATORIO SINCITAL EN LAS GUÍAS DE SALUD. LOS COLORES CORRESPONDEN A LAS RESPUESTAS OBTENIDAS DEL CUESTIONARIO.

Cinco años después de que apareciera la primera publicación sobre el riesgo de la bronquiolitis grave por VRS en los niños con síndrome de Down, la mayoría de los cuidadores de la UE que participaron en este estudio son conscientes de que existe este aumento de riesgo en esta población infantil. A pesar de que no existe un ensayo clínico randomizado y controlado con placebo, en general la implementación de un tratamiento específico para el VRS en este grupo aparece como muy importante. No obstante, no existe prácticamente ninguna guía de salud en la UE en la que se defina el tratamiento de la bronquiolitis VRS en esta población con alto riesgo.

Declaración de intereses. Los Dres. Bont y Paes han recibido compensación económica por sus conferencias y su asesoramiento, por parte de Abbott International. Este estudio es un estudio iniciado por el investigador, lo que implica que la generación de una hipótesis, diseño, recogida de datos, análisis, interpretación y redacción del trabajo fueron realizados por los investigadores de manera independiente. El estudio fue financiado de manera incondicional por Abbott Laboratories.

BIBLIOGRAFÍA

- Bertrand KC, Doan S, Steele RW. Infections in Down syndrome. *Clin Pediatr* 2013. Doi: 10.1177/0009922813491626.
- Bloemers BL, Broers CJ, Bont L, Weijerman ME, Gemke RJ, van Furth AM. Increased risk of respiratory tract infections in children with Down syndrome: the consequence of an altered immune system. *Microbes Infect*. 2010 Jun 2. <http://dx.doi.org/10.1016/j.micinf.2010.05.007>
- Figueras J, Flórez J. Infecciones respiratorias por el virus respiratorio sincitial: prevención en el síndrome de Down. *Rev Síndrome de Down* 2006; 23: 45-50.
- Fitzgerald P, Leonard H, Pikora TJ, Bourke J, Hammond G. Hospital admissions in children with Down syndrome: experience of a population-based cohort followed from birth. *PLoS ONE* 8(8): e70401.
- Paes BA, Mitchell I, Li A, Lanctôt K. Respiratory hospitalizations and respiratory syncytial virus prophylaxis in special populations. *Eur J Pediatr* 2012; 171: 833-841.
- Paes B, Mitchell I, Yi H, Li A, Lanctôt KL and the CARESS investigators. Hospitalization for respiratory syncytial virus illness in Down syndrome following prophylaxis with palivizumab. *Pediatr Infect Dis J*: 10.1097/INF.000000000000019
- van Beek D, Paes B, Bont L. Increased risk of RSV infection in children with Down's syndrome: clinical implementation of prophylaxis in the European Union. *Clin Develop Immunol* 2013. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/801581>.
- Watts R, Vyas H. An overview of respiratory problems in children with Down's syndrome. *Arch Dis Child*. On line June 27, 2013. Doi: 10.1136/archdischild-2013-304611.
- Zachariah P, Rutenber M, Simoes EAF. Down syndrome and hospitalizations due to respiratory syncytial virus: a population-based study. *J Pediatr* 2012; 160: 827.e1-831.e1.