Estudio comparativo cohorte de morbilidad y medicación en personas con síndrome de Down y la población general

Myriam Alexander

Resumen

El objetivo de este estudio fue determinar la incidencia de morbilidades y la prevalencia de prescripciones médicas en una gran población con síndrome de Down.

Método

Se llevó a cabo un estudio cohorte retrospectivo utilizando el enlace de datos de investigación de práctica clínica del Reino Unido desde el 1 de enero de 2004 hasta el 31 de diciembre de 2013.

Se agruparon a los participantes con síndrome de Down con participantes sin sindrome de Down seleccionados al azar por lugar de procedencia, sexo, año de nacimiento y período de registro.

Resultados

Se incluyeron en el estudio un total de 6430 personas con síndrome de Down (3009 mujeres, 3421 hombres) y 19 176 sin sindrome de Down (Grupo control); 8966 mujeres, 10 210 hombres.

La incidencia de trastornos cardiovasculares, enfermedades gastrointestinales (tasa de incidencia [TIR] 7,9 en 3 a <6 años: tasa de prevalencia anual [YPR] para laxantes 4,7) y trastornos del sueño (TIR 4,8 en 3 a <6 años) aumentó en niños con Síndrome de Down versus participantes de control.

La aparición de malformaciones cardíacas congénitas, enfermedades del oído, trastornos oculares, autismo, hipotiroidismo, diabetes y obesidad fueron más frecuentes en la infancia y se mantuvieron elevados en la edad adulta (TIR general 35.5, 1.7, 3.1, 4.4, 13.1, 1.3 y 2.6 respectivamente) , mientras que la brecha se amplió en la edad adulta para la epilepsia y la discapacidad intelectual (TIR 15,2 y 158

respectivamente, en participantes mayores de 30 años). A los 30 años o más, la incidencia de hipotensión y demencia aumentó (IRR 3,0 y 92,1 respectivamente; YPR para medicamentos contra la demencia: 76,3); y se redujo la de hipertensión, depresión y ansiedad (TIR 0,2, 0,5 y 0,4 respectivamente).

La supervivencia de las personas con síndrome de Down ha aumentado rápida y significativamente desde la década de 1970, de una promedio por debajo de los 10 años a lo que es realmente en la actualidad.

Los datos sobre la aparición de morbilidades a lo largo de la vida y del desarrollo son importantes para el tratamiento adecuado de las personas con síndrome de Down, la planificación de los recursos sanitarios, la determinación de estrategias y directrices de atención médica e implementación de estrategias de detección.

Sin embargo, la evidencia actual se basa principalmente en estudios a pequeña escala que generalmente informan la prevalencia en lugar de la incidencia (para los cuales una gran población de base siguió durante varios años), o centrándose en los ingresos hospitalarios o la mortalidad en lugar de las morbilidades crónicas.

Los estudios anteriores a menudo no incluían un grupo de comparación, o comparaban las tasas con las de otra población con discapacidad intelectual en lugar de la población general.

Por lo tanto, realizamos un estudio epidemiológico utilizando una gran base de datos de atención primaria. Estimamos la incidencia específica por edad de morbilidades preseleccionadas en personas con síndrome de Down con un enfoque en los trastornos cardiovasculares, del sistema nervioso central, psiquiátricos, digestivos y endocrinos comunes como se informó anteriormente en poblaciones con síndrome de Down, y los comparamos con los de la población general . De manera similar, estimamos la prevalencia de un año de prescripciones seleccionadas.

Método, participantes y fuente de datos

Nuestro estudio cohorte retrospectivo emparejado utilizó el enlace de datos de investigación de práctica clínica del Reino Unido (CPRD). CPRD, que se inició en 1987, es la de las bases de datos anónima más grandes de registros médicos longitudinales de atención primaria en todo el mundo. Es un recurso que se utiliza habitualmente en estudios de farmacoepidemiología y salud pública, y ha llevado a la publicación de 1350 artículos, revistas médicas a partir de abril de 2015.

La Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios, que forma parte del Departamento de Salud del Reino Unido, es el custodio de CPRD. Los médicos generales en el Reino Unido actúan como guardianes de la prestación de atención médica a través del Servicio Nacional de Salud, que brinda cobertura a toda la población. Los datos incluyen diagnósticos, recetas, pruebas de laboratorio y derivaciones realizadas por médicos.

Los custodios de CPRD evalúan de forma rutinaria la integridad de los datos a nivel de paciente y de práctica. Los terceros solicitan una licencia para acceder a datos anónimos. La información registrada es de alta calidad y se han validado externamente más de 350 diagnósticos. Los pacientes incluidos también son ampliamente representativos de la población del Reino Unido según la edad, el sexo y la ubicación. Nuestro estudio recibió la aprobación ética del Comité Asesor Científico Independiente del CPRD (número de protocolo 13/166). Como condición para la aprobación, los resultados que afecten a menos de cinco pacientes con síndrome de Down se pueden mostrar en las figuras pero no en las tablas para preservar el anonimato.

Personas con síndrome de Down

Los participantes fueron todos pacientes con registros de síndrome de Down desde la fecha de registro del paciente hasta el 31 de diciembre de 2013 (Tabla SI, información de respaldo en línea).

Se excluyeron las mujeres con un primer registro de síndrome de Down después de un código de embarazo.

Para cada participante con síndrome de Down, hicimos una muestra aleatoria de hasta tres participantes de control dentro de la misma práctica general y del mismo sexo, año de nacimiento (± 2 años) y período activo en los datos (fecha de entrada ± 2 años y fecha de salida ± 2 años) de el individuo emparejado con síndrome de Down.

Seguimiento

Los custodios del CPRD asignan a las prácticas que participan en CPRD una fecha 'actualizada' para alcanzar estándares aceptables en diez medidas de calidad, integridad y representatividad basadas en la práctica, que marcan la idoneidad de los registros de datos longitudinales para fines generales de investigación.

El período válido para el análisis de los registros de morbilidad y medicación comenzó a más tardar el 1 de enero de 2004, la fecha en la que la práctica se volvió estándar o la fecha de registro del paciente; y terminó como la fecha más temprana del 31 de diciembre de 2013, la fecha de la última recolección de la práctica, la fecha de transferencia del paciente fuera de la base de datos o la fecha de muerte.

Morbilidades

Estos se clasificaron de acuerdo con la Clasificación Internacional de Enfermedades versión 9 (ICD-9-CM). Dos de los autores (MA, NF) asignaron códigos leídos en CPRD a códigos ICD-9-CM y los revisó un médico generalista con experiencia en datos de CPRD (HP). Para la obesidad, se utilizaron registros de diagnóstico y registros de índice de masa corporal cuando estaban disponibles.

La obesidad en adultos se definió como un IMC ≥ 30 kg / m2. En individuos menores de 18 años, se utilizaron puntos de corte específicos por edad y sexo (ver Tabla SII, información de respaldo en línea). Las categorías de morbilidad fueron seleccionadas por los autores (OK y CW) según la literatura y la experiencia clínica.

Para fines de presentación, aquí solo se presentan las morbilidades con una incidencia ≥1 por 100 personas-año en individuos con síndrome de Down, y las morbilidades con una incidencia menor están disponibles en las Figuras S1 a S4 (información de respaldo en línea).

Medicamentos

Las prescripciones se agruparon de acuerdo con el Formulario Nacional Británico, a excepción de los medicamentos para el sistema nervioso central que se subdividieron en medicamentos para la salud mental y medicamentos para trastornos neurológicos. Los autores crearon y revisaron una lista de códigos para recetas médicas para reflejar en la mayor medida posible la lista de morbilidades.

Análisis estadístico

El análisis se realizó en toda la población de estudio y por grupo de edad. La incidencia de morbilidad se calculó dividiendo el número de primeros registros de morbilidad durante el período activo en la base de datos por el número total de años-persona activos con riesgo de síndrome de Down y grupos de control emparejados por separado.

Para la incidencia por grupo de edad, los individuos con un historial de morbilidad antes de ingresar al grupo de edad se excluyeron del grupo de riesgo. Debido a la duración del seguimiento, algunas personas pertenecieron a varios grupos de edad a lo largo del tiempo y contribuyeron al cálculo de la incidencia en todos estos grupos de edad. La tasa relativa se calculó como la razón de la tasa de incidencia (TIR) para individuos con síndrome de Down sobre controles emparejados.

La prevalencia de medicamentos seleccionados se calculó como un período de un año de prevalencia para individuos con síndrome de Down y controles emparejados para el período del 1 de enero de 2013 al 31 de diciembre de 2013. Para cada grupo de medicamentos, la razón de la tasa de prevalencia anual (YPR) se calculó como la relación de la prevalencia de período del síndrome de Down sobre los controles. Para análisis adicionales por grupos de edad, se utilizaron todos los registros terapéuticos disponibles entre el 1 de enero de 2004 y el 31 de diciembre de 2013.

Las tasas de incidencia, las TIR y los correspondientes intervalos de confianza (IC) del 95% se calcularon mediante regresión condicional de Poisson, condicionando cada grupo de control de síndrome de Down. El análisis de los datos se realizó utilizando el software SAS versión 9.2 (SAS Inc., Cary, NC, EEUU.) Y las cifras se dibujaron utilizando el software estadístico stata versión 12 (StataCorp LP, College Station, TX, EEUU.).

Resultados

El 1 de enero de 2013, había 4 582 717 personas inscritas en CPRD que pertenecían a 660 consultorios de atención primaria del Reino Unido.

Utilizando todos los registros hasta el 31 de diciembre de 2013, identificamos 6430 personas con síndrome de Down (3009 mujeres y 3421 hombres) seguidas durante un total de 29 920 personas-año entre 2004 y 2013. Un subconjunto de 2926 personas con síndrome de Down estuvo presente en los datos a 1 de enero de 2013 (1353 mujeres y 1573 hombres): 891 (30,4%) menores de 18 años y 1449 (49,5%) menores de 30 años.

Se seleccionaron un total de 19176 participantes de control (8966 mujeres, 10 210 hombres) con 89739 años-persona de seguimiento, 8910 de los cuales estaban activos el 1 de enero de 2013. Un total de 6362 participantes con síndrome de Down tenían tres controles emparejados (98,9%) y 68 tenían menos de tres (1,1%) controles emparejados: 33 tenían dos controles emparejados (0,5%), 24 tenían un control emparejado (0,4%) y 11 no tenían ninguno (0,2%).

Debido al emparejamiento, los controles tenían la misma distribución por edad, sexo y seguimiento que los individuos con síndrome de Down (ver Tabla SIII, información de apoyo en línea). La media de duración del seguimiento en los individuos con síndrome de Down fue de 4,8 años (4,9 años en los controles) de 0 a menos de 3 años, y entre 5,9 años y 8,4 años en los grupos de control y de síndrome de Down mayores.

La Tabla 1 presenta la incidencia de nuevos brotes de morbilidades seleccionadas durante todo el período de seguimiento en todos los individuos con síndrome de Down y participantes de control emparejados (para más detalles, consulte la Tabla SIV, información de apoyo en línea). En general, la incidencia de varios trastornos fue significativamente mayor en los participantes con síndrome de Down en comparación con la población de control (p <0,001, excepto cuando se especifique): cardiopatía congénita (TIR 35,5; intervalo de confianza [IC] del 95% 24,6–51,4), apnea obstructiva del sueño (IRR 5.3; 3.8-7.3 y IRR 1.6; 1.4-1.8 para todos los trastornos del sueño combinados), epilepsia (IRR 8.5; 7.3-9.8), trastorno de conducta infantil (IRR 5.4; 2.5-11.7), autismo (IRR 4.4; 3.1 –6,4), discapacidad intelectual (IRR 141,2; 86,9–229,3), hipotiroidismo (IRR 13,1; 11,2–15,2), enfermedad pulmonar (IRR 6,3; 4,2–9,5), hipotensión (IRR 2,9; 1,8–4,8), trastornos del oído (IRR 1,7; 1,6-1,9), trastornos del ojo (IRR 3,1; IC 2,9-3,3), obesidad (IRR 2,6; 2,4-2,8), trastornos gastrointestinales (IRR 1,6; 1,4-1,7), diabetes (IRR 1,3 ; 1,1-1,6; p = 0,028) y demencia (IRR 82,7; 49,6-137,9). La incidencia fue significativamente menor (p <0,001) para la hipertensión (IRR 0,32; IC del 95%: 0,27 a 0,39), ansiedad (IRR 0,36; 0,28 a 0,44), depresión (IRR 0,42; 0,37 a 0,49) y trastornos neuróticos o de la personalidad (TIR 0,54; 0,44-0,66).

Disease group	IR per 100 py (95% CI) in individuals with Down syndrome	IRR (95% CI): Down syndrome vs controls
Cardiovascular disorders		
All arrhythmias (including atrial fibrillation)	0.13 (0.09; 0.18)	0.8 (0.6; 1.2)
Atrial fibrillation	0.03 (0.01; 0.05)	0.3 (0.1; 0.6)
Cardiac arrest and syncope	0.04 (0.02; 0.07)	5.1 (2.0; 13.1)
Congenital heart malformation	1.27 (1.14; 1.41)	35.5 (24.7; 51.4)
Disease of pulmonary circulation	0.24 (0.19; 0.30)	6.3 (4.2; 9.5)
Hypertension	0.40 (0.33; 0.48)	0.3 (0.3; 0.4)
Hypotension	0.10 (0.07; 0.14)	2.9 (1.8; 4.8)
Ischaemic heart disease	0.19 (0.15; 0.25)	0.9 (0.7; 1.2)
Diseases of CNS and sense organs		
Disorders of the ear	6.21 (5.88; 6.56)	1.7 (1.6; 1.9)
Disorders of the eye	9.21 (8.79; 9.65)	3.1 (2.9; 3.3)
Epilepsy (including infantile	2.41 (2.23; 2.61)	8.5 (7.3; 9.8)

Disease group	IR per 100 py (95% CI) in individuals with Down syndrome	IRR (95% CI): Down syndrome vs controls
Epilepsy (including infantile spasm)	2.41 (2.23; 2.61)	8.5 (7.3; 9.8)
Infantile spasm	0.05 (0.03; 0.08)	42.1 (5.5; 319.9)
Sleeping disorder (including OSA)	1.64 (1.50; 1.79)	1.6 (1.4; 1.8)
OSA	0.33 (0.27; 0.41)	5.3 (3.8; 7.3)
Psychiatric and cognitive disorders		
Neurotic and personality disorders	0.38 (0.31; 0.45)	0.5 (0.4; 0.7)
Anxiety	0.30 (0.24; 0.37)	0.4 (0.3; 0.4)
Attention-deficit-hyperactivity disorder	0.07 (0.05; 0.11)	1.3 (0.87; 2.1)
Dementia	1.38 (1.25; 1.53)	82.7 (49.6; 137.9)
Depression	0.74 (0.64; 0.84)	0.4 (0.4; 0.5)
Autism	0.23 (0.18; 0.29)	4.4 (3.1; 6.4)
Digestive system, endocrine and metabolic diseases		
Gastrointestinal disorders	1.75 (1.60; 1.91)	1.6 (1.4; 1.7)
Diabetes mellitus	0.52 (0.44; 0.61)	1.3 (1.1; 1.6)
Hypothyroidism	3.25 (3.04; 3.48)	13.1 (11.2; 15.2)
Obesity	7.48 (7.11; 7.88)	2.6 (2.4; 2.8)

Consulte la Tabla SIV (información de respaldo en línea) para obtener más información sobre el número de primeros eventos comórbidos y el número de personas-año para morbilidades y la Tabla SIX (información de respaldo en línea) para RI y TIR por grupos de edad. RI, tasa de incidencia; py, número de años-persona; AOS, apnea obstructiva del sueño; SNC, sistema nervioso central; IC: intervalo de confianza; TIR, razón de tasas de incidencia.

La frecuencia de prescripciones médicas a personas con síndrome de Down y controles equiparados reflejó las tasas de incidencia. En relación con los controles, los YPR para los fármacos prescritos con más frecuencia en 2013 fueron los siguientes (p <0,001, excepto cuando se especifique): demencia, 72,7 (IC del 95%: 22,8-231,3); terapia de reemplazo de tiroides, 13,2 (11,3-15,5); psicosis y trastornos relacionados, 6,3 (4,8–8,2); laxantes, 5,5 (4,8–6,4); fármacos antiepilépticos, 3,9 (3,2–4,7); fármacos utilizados en el parkinsonismo y trastornos relacionados (p = 0,008), 3,1 (1,6–5,9); insulinas, 2,3 (1,6-3,4); y antiácidos, 3,3 (2,5–4,3) (Tabla SV, información de apoyo en línea). Por el contrario, los nitratos y los fármacos bloqueadores de los canales de calcio (YPR 0,4; 0,3-0,5), los fármacos para la hipertensión y la insuficiencia cardíaca (YPR 0,6; 0,5-0,7) y los fármacos bloqueadores de los receptores beta adrenérgicos (YPR 0,1; 0,1-0,3) fueron menos frecuentemente prescritos (p <0,001).

Hubo variaciones importantes relacionadas con la edad tanto en la incidencia de morbilidad como en la prevalencia de medicación.

Las apariciones nuevas de trastornos oculares y del oído fueron más frecuentes en la infancia y permanecieron elevadas en los participantes de 18 años o más. Esto también fue evidente en la prevalencia estratificada por edad de las prescripciones terapéuticas para estos trastornos (fig. 1a, b). La malformación cardíaca congénita tuvo la mayor incidencia en los lactantes menores de 3 años (TIR 117,2; IC del 95% 28,0-236,9; p <0,001; YPR para los diuréticos: 86,9; 35,3-214,2; p <0,001) (Fig. 1c; Tablas SVI y SVII, información de apoyo en línea).

La aparición de enfermedades gastrointestinales fue más común en todas las edades, y particularmente elevada entre los 3 y los menores de 6 años en comparación con los controles (TIR 7,9; 3,9-15,8; p <0,001; YPR para laxantes: 4,7; 3,8-5,81; p <0,001) (Figura 2a).

La incidencia de hipotiroidismo fue elevada especialmente en niños menores de 3 años (IRR 96,3; 23,5-394,7; p <0,001) (fig. 2b). La incidencia relativa de obesidad fue alta en todas las edades y alcanzó su punto máximo en los niños de 3 a menos de 6 años con una tasa de incidencia de 6,8 (IC del 95%: 4,1-11,3; p <0,001) (figura 2c).
Los trastornos del sueño fueron más frecuentes en la infancia y sobre todo antes de los 12 años (TIR 4,8; 3,0-7,7; y 4,7; 3,2-7,1, en 3 a <6 años y 6 a <12 años respectivamente; p <0,001) (fig. 3a).

La incidencia de epilepsia fue elevada en todas las edades con un pico relativo en adultos de 30 años o más (TIR global 8,5; 7,3-9,8; p <0,001) (fig. 3b). En los niños

menores de 3 años, hubo una incidencia excesiva de espasmo infantil (TIR 40,8; 5,3-312,9; p = 0,004) que desapareció en los grupos de mayor edad.
Los diagnósticos de incidentes de discapacidad intelectual se plantearon en todas las edades, y especialmente en la edad adulta (TIR general: 141,2; 86,9-229,4) (fig. 3b).
La demencia se desarrolló en el grupo de edad de 30 años o más (IRR 92,1; 54,3-156,2; p <0,001; YPR para los medicamentos contra la demencia: 76,3; 38,1-152,6; p <0,001) (Fig. 3d).

En cuanto a las afecciones menos comunes con una incidencia inferior a 1 por 100 personas-año, las formas de la tasa de incidencia por edades se representan en las Figuras S1 y S2. Estos muestran una mayor tasa de incidencia en niños pequeños (<12 años) de enfermedad pulmonar (IRR 22,2; 6,6-74,9; p <0,001 para <3 años), apnea obstructiva del sueño (IRR 17,6; 5,2-60,3; p <0,001 de 3 a <6 años) e hipertensión (TIR 37,7; 4,9-290,7; p = 0,005 para <3 años).

Se observó una tasa de incidencia más alta en adultos jóvenes de diabetes (IRR 5.4; 2.7-11.0; p <0.001 para 18 a <30 años) y en adultos mayores para hipotensión (IRR 3.0; 1.7-5.5; p = 0.002 para ≥30 años) . El diagnóstico de discapacidad intelectual tuvo una alta incidencia en todas las edades, especialmente después de los 18 años (las TIR fueron> 100 con una p <0,001 significativa) (fig. 3d). Se observó una tasa de incidencia más baja para el síndrome de Down en comparación con los controles para la depresión y la ansiedad en adultos desde la adolescencia (IRR≤0.5; p <0.05 para ≥12 años), y para la hipertensión en adultos de 30 años y mayores (IRR 0.24; 0.19-0.29; p <0,001). La prevalencia de la medicación reflejó la forma de la incidencia de morbilidad específica por edad (Figuras S3 y S4). Un análisis de sensibilidad de los casos de síndrome de Down emparejados con tres controles (excluidos los emparejados con menos de tres controles) no arrojó estimaciones sustancialmente diferentes de las TIR y las YPR (Tablas SVIII y SIX, información de apoyo en línea).

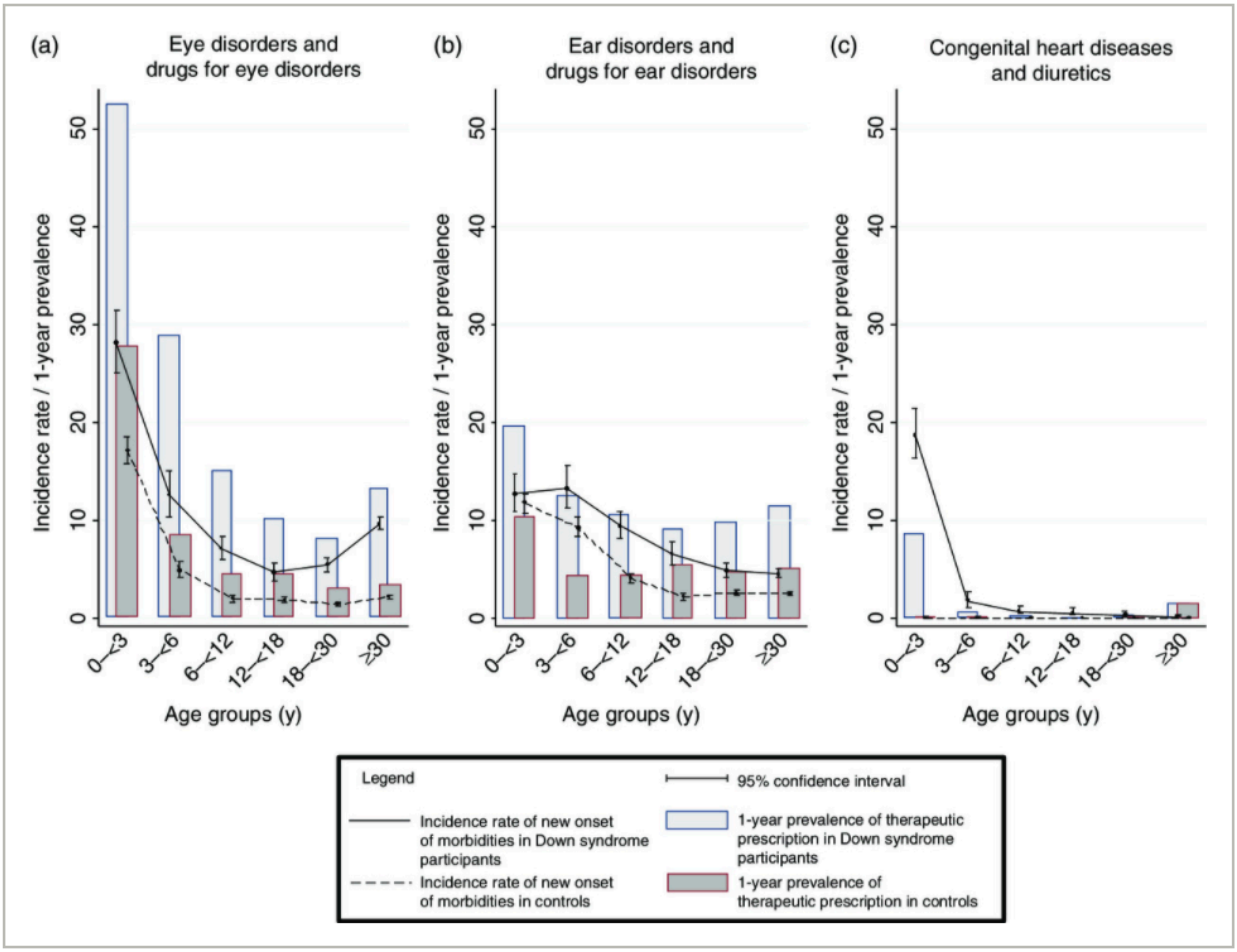

Figura 1. Tasas de incidencia específicas por edad por 100 personas-año y prevalencia de prescripción terapéutica por 100 personas en 6430 personas con síndrome de Down y 19176 controles emparejados, utilizando registros de CPRD de 2004 a 2013. Tenga en cuenta que las escalas son diferentes para las Figuras 1–3-1 –3. Las morbilidades con una tasa de incidencia <1 por 100 personas-año con síndrome de Down se representan en las Figuras S1 y S2.

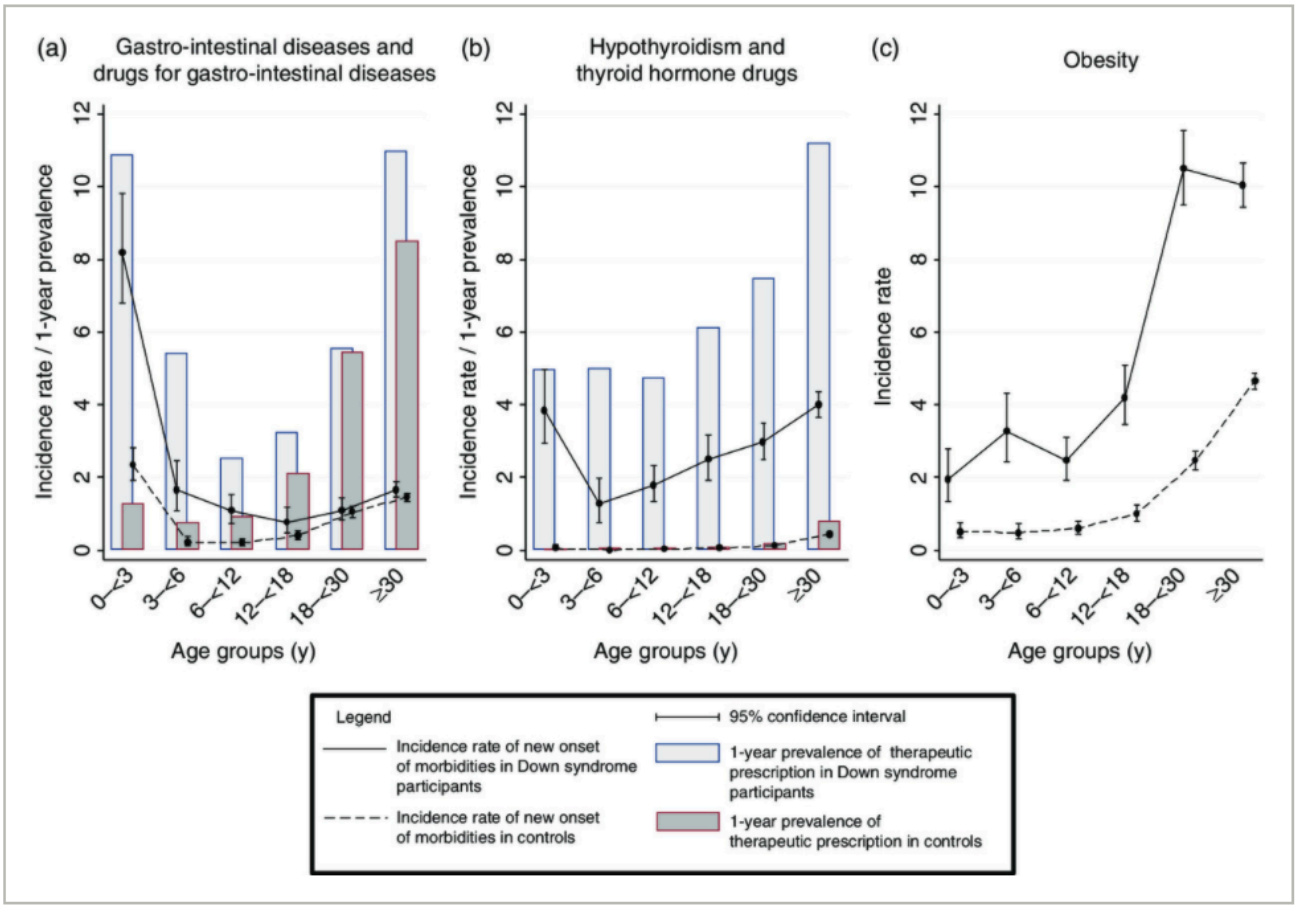

Figura 2. Tasas de incidencia específicas por edad por 100 personas-año y prevalencia de prescripción terapéutica por 100 personas para (a) enfermedades gastrointestinales, (b) hipotiroidismo y (c) obesidad en 6430 personas con síndrome de Down y 19176 controles emparejados (Clinical Practice Research Base de datos, 2004-2013). Tenga en cuenta que las escalas son diferentes para las Figuras 1–3-1–3. Las morbilidades con una tasa de incidencia <1 por 100 personas-año con síndrome de Down se representan en las Figuras S1 y S2. Los fármacos gastrointestinales excluyen laxantes y antiácidos.

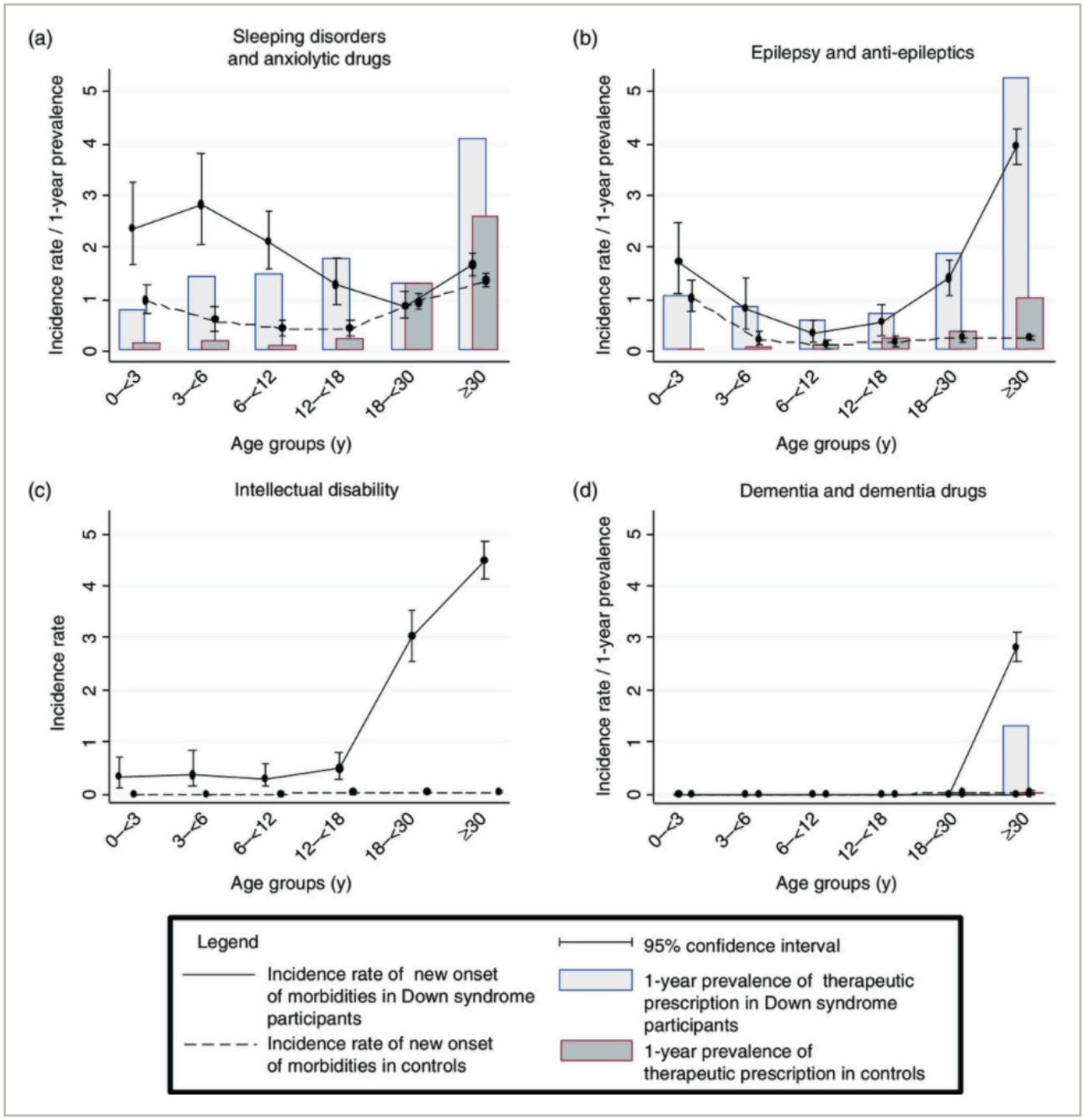

Figura 3. Tasas de incidencia específicas por edad por 100 personas-año y prevalencia de prescripción terapéutica por 100 personas en 6430 individuos con síndrome de Down y 19 176 controles emparejados (Clinical Practice Research Datalink, 2004-2013). Tenga en cuenta que las escalas son diferentes para las Figuras 1–3-1–3. Las morbilidades con una tasa de incidencia <1 por 100 personas-año con síndrome de Down se representan en las Figuras S1 y S2.

Discusión

Describimos sistemáticamente las morbilidades y el uso de medicamentos en personas con síndrome de Down y controles emparejados sin síndrome de Down utilizando una gran base de datos de registros médicos electrónicos. Nuestros hallazgos se discuten por tipo de morbilidad.

Desordenes cardiovasculares

Las cardiopatías congénitas fueron frecuentes en los lactantes con síndrome de Down, con una tasa de incidencia de 18,8 por 100 personas-año en los primeros 3 años de vida, lo que coincide con los informes de la literatura de prevalencia de hasta el 50% . Esto también se reflejó en la alta prevalencia de prescripción de diuréticos: la prevalencia anual en lactantes con síndrome de Down de 0 a menos de 3 años fue del 8,7%. Sin embargo, nuestra estimación de la tasa de incidencia puede estar subestimada ya que estas cardiopatías congénitas a menudo se tratan mediante cirugía realizada en el hospital y es posible que los médicos de atención primaria no las hayan registrado.

Las enfermedades pulmonares fueron más raras (tasa de incidencia de 1,3 por 100 personas-año en <3 años), pero aún estaban marcadamente elevadas en los niños pequeños con síndrome de Down (TIR 22,2 en este grupo de edad). Un estudio anterior muestra que la hipertensión pulmonar puede afectar aproximadamente al 5% de los bebés con síndrome de Down.

En los adultos con síndrome de Down de 30 años o más, en comparación con los controles, la hipertensión fue menos propensa a ser diagnosticada (IRR 0.24) y los medicamentos antihipertensivos fueron menos propensos a prescribirse (YPR 0.27), mientras que la hipotensión fue diagnosticada con mayor frecuencia (IRR 3.0) .
En términos absolutos, la tasa de incidencia de hipertensión fue de 0,58 por 100 años-persona y la de hipotensión fue de 0,15 por 100 años-persona en adultos con síndrome de Down de 30 años o más. Hay una ausencia de evidencia epidemiológica previa a gran escala para la hipotensión en la población con síndrome de Down.
Los mecanismos aún se desconocen, mientras que varias observaciones realizadas en la población con síndrome de Down apuntan a alteraciones en la regulación vascular (p.

Ej., Aumento de la expresión de cistationina β-sintasa , una enzima codificada por un gen localizado en el cromosoma 21; o falta de liberación de catecolaminas en respuesta al ejercicio físico) .

Enfermedades del SNC y órganos sensoriales.

La tasa de incidencia de los trastornos del sueño, y en particular de la apnea obstructiva del sueño, en los niños se incrementó como se observó anteriormente.
Otro trastorno común en el síndrome de Down es la epilepsia, que se cree que afecta al 8% de los niños con síndrome de Down.14 Las revisiones sugieren picos de aparición. durante la infancia y otra coincidente con la aparición de la enfermedad de Alzheimer en la edad adulta tardía. Confirmamos una edad bimodal de inicio de la epilepsia con altas tasas de incidencia, específicamente espasmos infantiles en niños pequeños (TIR 40,8 en <3 años para espasmo infantil) y en adultos de 30 años y mayores (TIR 15,2).

Nuestro estudio muestra que el ojo es el órgano de sentido común más afectado, con una incidencia de un trastorno ocular de hasta 28,1 por 100 personas-año en menores de 3 años. Las directrices fomentan la monitorización continua de los trastornos oculares en los niños con síndrome de Down.

La pérdida de audición también se produce poco después del nacimiento en los lactantes con síndrome de Down y afecta a entre un tercio y dos tercios de todas las personas con síndrome de Down. En particular, el La tasa de incidencia disminuyó con la edad, pero permaneció relativamente elevada en las personas con síndrome de Down en comparación con los controles a las edades de 3 años o más (pico en la TIR de 2,9 entre los 12 y los 18 años).

En la edad avanzada, se ha informado que la demencia comienza de 10 a 20 años antes en la población con síndrome de Down en comparación con la población general y que es altamente prevalente en la mediana edad. En un estudio de personas con síndrome de Down de 45 años o más, la prevalencia de la demencia se duplicó con cada intervalo de 5 años hasta los 60 años. En un estudio anterior, la edad promedio al inicio de la demencia fue de 56 años; la prevalencia aumentó del 11% en la cuarta década al 77% en la sexta década, y al 100% en personas con síndrome de Down de 70 años o más.20 En nuestro estudio, la edad media fue de 47 años en personas con síndrome de Down de la grupo de edad "30 años o más" el 1 de enero de 2013, y la incidencia de demencia a esta edad fue más de 90 veces mayor en individuos con síndrome de Down que en controles.

Trastornos psiquiátricos y cognitivos

El diagnóstico de síndrome de Down se ha asociado con trastornos psiquiátricos a lo largo de la vida. Se ha demostrado que el coeficiente intelectual de los niños con síndrome de Down disminuye durante la primera década con una meseta cognitiva que se alcanza al final de la infancia. Esto puede explicar parcialmente el rápido aumento en el diagnóstico de discapacidad intelectual en personas con síndrome de Down de 18 años o más en nuestro estudio, con una tasa de incidencia que aumentó significativamente de <0,5 por 100 personas-año a más de 3 por 100 personas-año. Sin embargo, observamos que las tasas de incidencia aún eran bajas a cualquier edad, lo que sugiere que los médicos pueden registrar un diagnóstico que se considera parte del síndrome de Down.

Se cree que más de una cuarta parte de los adultos con síndrome de Down tienen un trastorno psiquiátrico, con mayor frecuencia trastornos depresivos mayores o trastornos del comportamiento, y estudios previos han demostrado la aparición de depresión en la edad adulta.

En nuestro análisis, la incidencia de ansiedad, depresión y trastornos neuróticos Los trastornos fueron menores en la población con síndrome de Down en comparación con los participantes de control, con una brecha que comienza durante la adolescencia y se amplía en la edad adulta. La razón de esto no está clara, pero puede incluir la dificultad para establecer el diagnóstico en personas con síndrome de Down que padecen demencia de inicio temprano. La infrautilización informada de los recursos sanitarios por parte de adultos con síndrome de Down también puede afectar el registro de afecciones psiquiátricas.

La prescripción de hipnóticos y ansiolíticos en individuos con síndrome de Down aumentó en comparación con los participantes de control, lo que plantea problemas de seguridad asociados con el uso a largo plazo y dependencia (YPR global 2.6) .

La tasa de incidencia de trastornos del comportamiento fue baja en nuestro estudio y puede reflejar dificultades para evaluar el diagnóstico en niños con síndrome de Down. El reconocimiento del diagnóstico dual de síndrome de Down y autismo ha aumentado durante la última década.

Observamos una mayor incidencia de autismo en niños y adolescentes con síndrome de Down con TIR> 5 en individuos de 12 años o más. Se cree que el autismo afecta

alrededor del 6% al 7% de los niños con síndrome de Down y la afección a menudo no se diagnostica en niños pequeños con discapacidad intelectual, lo que quizás explica los bajos registros de incidentes en niños con síndrome de Down menores de 12 años en nuestro estudio (tasa de incidencia <1 por 100 personas-año) .

Enfermedades del sistema digestivo, endocrino y metabólico

Los individuos con síndrome de Down tienen tasas metabólicas en reposo reducidas y la asociación del síndrome de Down con la obesidad está bien establecida.
En nuestro estudio, la TIR general fue de 2,6 y la tasa de incidencia de obesidad ya estaba elevada en los lactantes mayores de 3 años. Esto es preocupante dada la contribución de la obesidad infantil a otras morbilidades como la diabetes. La incidencia de hipotiroidismo también se elevó a cualquier edad en nuestro estudio, lo que confirma la importancia de la detección periódica de enfermedades de la tiroides desde el nacimiento.
Las personas con síndrome de Down también eran propensas a desarrollar enfermedades gastrointestinales en todas las edades combinadas, y especialmente en la infancia.

Fortalezas y debilidades del estudio

Nuestros resultados refuerzan la necesidad de un seguimiento estrecho y rutinario de niños y adultos con síndrome de Down para detectar diversas enfermedades. Nuestro análisis es uno de los más grandes hasta la fecha para investigar la incidencia de morbilidades crónicas en personas con síndrome de Down, lo que lo hace adecuado para el análisis de morbilidades de interés relativamente raras. Para tener en cuenta los cambios recientes en la esperanza de vida de la población con síndrome de Down, solo analizamos los datos recopilados recientemente durante los últimos 10 años.
Para evitar la subestimación de las morbilidades debido a un registro incompleto, el período de seguimiento incluyó solo períodos en los que los registros de la práctica del médico de cabecera estaban "al nivel estándar". Nuestro análisis también incluyó un gran grupo de controles emparejados extraídos de la base de datos CPRD, una base de datos representativa de la población general del Reino Unido.
El seguimiento medio de los individuos con síndrome de Down fue relativamente largo, lo que permitió una estimación confiable de las tasas de incidencia.

Conclusión

Se comparó la incidencia de morbilidades seleccionadas en individuos con síndrome de Down y controles emparejados mediante una gran base de datos de asistencia sanitaria con un período de seguimiento prolongado. Las personas con síndrome de Down tienen una carga sustancial de morbilidades médicas, cognitivas y conductuales que evolucionan con la edad, lo que se refleja en tasas de prescripción más altas en comparación con la población general.

Agradecimientos

Nos gustaría agradecer a Nicholas Galwey, Arlene Gallagher, Robert Walls, Markus Schneider, Jessica Davies y David Oliveri por su apoyo. Agradecemos a Georges Quartey y David Wormser por sus comentarios sobre el manuscrito. Myriam Alexander tuvo acceso completo a los datos del estudio y asume la responsabilidad de la integridad de los datos y la precisión del análisis de datos. Posibles conflictos de intereses: Nadia Foskett, Christoph Wandel y Omar Khwaja son empleados de Roche Products Limited. Myriam Alexander era empleada de Roche Products Limited en el momento en que se realizó la investigación. Roche proporcionó apoyo financiero y material para el diseño y la realización del estudio. Todas las listas de códigos para enfermedades, medicamentos y embarazo están disponibles a pedido.

References

1 Jensen KM, Bulova P. Managing the care of adults with Down's syndrome. *BMJ* 2014; **349**: g5596.
Crossref | PubMed | Web of Science® | Google Scholar

2 Bull MJ, the Committee ON Genetics. Clinical report – health supervision for children with Down syndrome. *Pediatrics* 2011; **128**: 393– 406.
Crossref | PubMed | Web of Science® | Google Scholar

3 Wilson L. Perspectives in Prevention from the American College of Preventive Medicine. Preventive Care for Adults with Down Syndrome. Available from: http://www.medscape.org/viewarticle/715382 (accessed 10 January 2014).
Google Scholar

4 Yam WKL, Tse PWT, Yu CM, et al. Medical issues among children and teenagers with Down syndrome in Hong Kong. *Downs Syndr Res Pract* 2008; **12**: 138– 40.
Crossref | PubMed | Google Scholar

5 Van Gameren-Oosterom HB, Fekkes M, Buitendijk SE, Mohangoo AD, Bruil J, Van Wouwe JP. Development, problem behaviour, and quality of life in a population based sample of eight-year-old children with Down syndrome. *PLoS ONE* 2011; **6**: e21879.
Crossref | PubMed | Web of Science® | Google Scholar

6 Henderson A, Lynch SA, Wilkinson S, Hunter M. Adults with Down's syndrome: the prevalence of complications and health care in the community. *Br J Gen Pract* 2007; **57**: 50– 55.
PubMed | Web of Science® | Google Scholar

7 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* 2013; **8**: e70401.
Crossref | CAS | PubMed | Web of Science® | Google Scholar

8 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* 2013; **161**(part A): 650– 57.
Wiley Online Library | Web of Science® | Google Scholar

9 Schieve LA, Boulet SL, Boyle C, Rasmussen SA, Schendel D. Health of children 3 to 17 years of age with Down syndrome in the 1997–2005 national health interview survey. *Pediatrics* 2009; **123**: e253– 60.
Crossref | PubMed | Web of Science® | Google Scholar

10 Maas A, Didden R, Korzilius H, Curfs L. Exploration of differences in types of sleep disturbances and severity of sleep problems between individuals with Cri du Chat syndrome, Down's syndrome, and Jacobson syndrome: a case–control study. *Res Dev Disabil* 2012; **33**: 1773–79.
Crossref | PubMed | Web of Science® | Google Scholar

11 Wood L, Martinez C. The general practice research database: role in pharmacovigilance. *Drug Saf* 2004; **27**: 871– 81.
Crossref | PubMed | Web of Science® | Google Scholar

12 Williams T, van Staa T, Puri S, Eaton S. Recent advances in the utility and use of the general practice research database as an example of a UK primary care data resource. *Ther Adv Drug Saf* 2012; **3**: 89– 99.
Crossref | PubMed | Google Scholar

13 Herrett E, Thomas SL, Schoonen WM, Smeeth L, Hall AJ. Validation and validity of diagnoses in the General Practice Research Database: a systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 2010; **69**: 4– 14.
Wiley Online Library | CAS | PubMed | Web of Science® | Google Scholar

14 Roizen NJ, Patterson D. Down's syndrome. *Lancet* 2003; **361**: 1281– 89.
Crossref | PubMed | Web of Science® | Google Scholar

15 Weijerman ME, van Furth AM, van der Mooren MD, et al. Prevalence of congenital heart defects and persistent pulmonary hypertension of the neonate with Down syndrome. *Eur J Pediatr* 2010; **169**: 1195– 99.
Crossref | PubMed | Web of Science® | Google Scholar

16 Morrison RA, McGrath A, Davidson G, Brown JJ, Murray GD, Lever AF. Low blood pressure in Down's syndrome, a link with Alzheimer's disease? *Hypertension* 1996; **28**: 569– 75.
Crossref | CAS | PubMed | Web of Science® | Google Scholar

17 Fernhall B, Baynard T, Collier SR, et al. Catecholamine response to maximal exercise in persons with Down syndrome. *Am J Cardiol* 2009; **103**: 724– 26.
Crossref | CAS | PubMed | Web of Science® | Google Scholar

18 Shott SR, Amin R, Chini B, Heubi C, Hotze S, Akers R. Obstructive sleep apnea: should all children with Down syndrome be tested? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; **132**: 432– 36.
Crossref | PubMed | Web of Science® | Google Scholar

19 Coppus A, Evenhuis H, Verberne GJ, et al. Dementia and mortality in persons with Down's syndrome. *J Intellect Disabil Res* 2006; **50**: 768– 77.
Wiley Online Library | CAS | PubMed | Web of Science® | Google Scholar

20 Visser FE, Aldenkamp AP, van Huffelen AC, Kuilman M, Overweg J, van Wijk J. Prospective study of the prevalence of Alzheimer-type dementia in institutionalized individuals with Down syndrome. *Am J Ment Retard* 1997; **101**: 400– 12.
CAS | PubMed | Web of Science® | Google Scholar

21 Brown FR 3rd, Greer MK, Aylward EH, Hunt HH. Intellectual and adaptive functioning in individuals with Down syndrome in relation to age and environmental placement. *Pediatrics* 1990; **85**: 450.
PubMed | Google Scholar

22 Visootsak J, Sherman S. Neuropsychiatric and behavioral aspects of trisomy 21. *Curr Psychiatry Rep* 2007; **9**: 135– 40.
Crossref | PubMed | Google Scholar

23 Lader M. Benzodiazepines revisited – will we ever learn? *Addiction* 2011; **106**: 2086– 109.
Wiley Online Library | PubMed | Web of Science® | Google Scholar

24 DiGuiseppi C, Hepburn S, Davis JM, et al. Screening for autism spectrum disorders in children with Down syndrome: population prevalence and screening tests characteristics. *J Dev Behav Pediatr* 2010; **31**: 181– 91.
Crossref | PubMed | Web of Science® | Google Scholar

25 Van Gameren-Oosterom HB, van Dommelen P, Schonbeck Y, Oudesluys-Murphy AM, Van Wouwe J, Buitendijk SE. Prevalence of overweight in Dutch children with Down syndrome. *Pediatrics* 2012; **130**: 1520– 26.
Crossref | PubMed | Web of Science® | Google Scholar