



Editorial

El eje riñón-vaso-hueso en el síndrome de Down

Kidney-vascular-bone axis in down syndrome

Esther Ortega Junco y Borja Quiroga*

Servicio de Nefrología, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, España

Introducción

El síndrome de Down (SD) es el trastorno cromosómico más frecuente en recién nacidos vivos y la primera causa de discapacidad psíquica congénita en los países occidentales, con una incidencia estimada de 14,5 por cada 10.000 nacidos vivos en Estados Unidos¹.

En la mayoría de los casos se debe a una trisomía en el cromosoma 21, aunque también existen casos reportados con traslocaciones a otro nivel (robertsoniana) o mosaicismos. Actualmente, la mayor disponibilidad de protocolos de cribado prenatal ha incrementado el diagnóstico gestacional de 7 a 9 veces. Es conocido que el aumento de la edad materna en el momento de la concepción está directamente relacionado con la creciente incidencia del SD; sin embargo, la prevalencia de nacimientos global de SD se ha mantenido estable debido a un aumento paralelo de las pérdidas por la interrupción del embarazo².

Existe una considerable variación fenotípica entre pacientes, así como diferencias en la incidencia y presentación según el origen étnico y geográfico³.

Los adultos con SD tienen problemas de salud propios y particularidades clínicas, caracterizadas principalmente por un proceso de envejecimiento de inicio temprano y acelerado, así como una mortalidad más precoz que el resto de la población. Gracias a los avances médicos de las últimas décadas, tales como las mejoras en la cirugía cardíaca, la prevención de infecciones en la infancia, un mayor acceso a la atención estándar y un apoyo psicosocial más global, se ha conseguido

un aumento considerable y progresivo de la esperanza de vida de los sujetos con SD, situándose actualmente en más de 60 años⁴.

Para la descripción del perfil clínico de los adultos con SD, enfoques anteriores se han basado en estudios de población según certificados de defunción, diagnósticos de ingreso hospitalario o series retrospectivas. Todos estos estudios señalan que los adultos con SD presentan problemas médicos únicos que difieren de los de la población general, siendo los más frecuentes las enfermedades oftalmológicas, los trastornos musculoesqueléticos y la demencia, e incluyendo también otros como manifestaciones gastrointestinales, pérdida de audición, anomalías hematológicas como la leucemia, hipotiroidismo congénito e hipotonía.

Las principales causas de mortalidad precoz en esta población son las cardiopatías congénitas, arritmias cardíacas, hipertensión pulmonar, ictus cardioembólicos o la propia demencia.

El objetivo del presente artículo es describir la literatura existente cotejando la misma con datos propios (no publicados) procedentes de una consulta monográfica de adultos con SD. De dicha consulta se ha extraído una muestra de 81 sujetos con SD a la que nos iremos refiriendo a lo largo del presente editorial.

Riesgo cardiovascular en personas con síndrome de Down

Las personas con SD han sido propuestas como un modelo libre de aterosclerosis sin que por el momento exista una explicación biológica. La relación entre eventos cardiovasculares y factores tales como la hipertensión, dislipemia, obesidad o diabetes mellitus ha sido ampliamente demostrada en la

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: borjaqg@gmail.com (B. Quiroga).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2021.09.019>

0211-6995/© 2021 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

población general. Por su parte, las personas con SD presentan de forma generalizada obesidad y dislipemia sin que esto se traduzca en un aumento del riesgo cardiovascular⁵. De hecho, los datos procedentes de la consulta monográfica de SD de nuestro centro demuestran una prevalencia de 6% de hipertensión (presión arterial sistólica media de $114 \pm 13,4$ y diastólica media de $68 \pm 11,4$ mmHg), 19% de dislipemia y 0% de diabetes mellitus, aunque con un índice de masa corporal muy elevado (media $29,2 \pm 6,4$ kg/m²).

Esta teórica ventaja cardiovascular, tiene su confirmación en el análisis de parámetros subclínicos de arterioesclerosis. De acuerdo con la literatura publicada, los datos procedentes de nuestro centro reafirman la protección cardiovascular de los sujetos con SD⁶. Así, por ejemplo, el grosor íntima-media de las personas con SD se sitúa en nuestro medio en $0,54 \pm 0,10$ mm en varones y $0,52 \pm 0,07$ mm en mujeres, una velocidad de onda de pulso de $7,1 \pm 1,9$ m/s en varones y $6,5 \pm 1,8$ m/s en mujeres, parámetros similares a los de la población sana sin riesgo cardiovascular⁷.

Estudios epidemiológicos a nivel poblacional han tratado de esclarecer esta circunstancia y su impacto pronóstico, principalmente cardiovascular. En uno de los mayores trabajos publicados hasta la fecha, Sobey y cols. evaluaron dos cohortes de pacientes hospitalizados, comparando aquellos con y sin SD con un seguimiento medio de 17 años⁸. Los autores demuestran que los pacientes con SD presentan un aumento de riesgo de ictus con una protección para el desarrollo de eventos coronarios. Sin embargo, el grupo de pacientes con SD presentaba significativamente más prevalencia de factores cardioembólicos (enfermedad cardíaca congénita, arritmias o hipertensión pulmonar) pero menor tasa de factores ateroscleróticos, lo que, evidentemente, supone una dificultad a la hora de interpretar los resultados.

Aunque la evidencia derivada de ensayos clínicos de intervención es limitada en el campo de la protección cardiovascular, pequeños estudios han sido capaces de demostrar cómo el incremento en la actividad física de las personas con SD mejora la composición corporal e incluso las funciones cognitivas, aunque hasta la fecha no exista ningún estudio que evalúe su impacto en los eventos cardiovasculares^{9,10}.

En el registro de pacientes con SD de nuestro centro encontramos un índice de masa corporal elevado, pero con una composición corporal (determinada por bioimpedancia espectroscópica y confirmados con densitometría-DXA) con hallazgos de especial interés. Por un lado, se observa que la mayor parte de los pacientes presentan sobrehidratación (exceso de agua media de $2,7 \pm 1,6$ L). Además, el estudio pormenorizado de la composición corporal demuestra similar porcentaje de masa magra y masa grasa ($11,9 \pm 7$ kg/m² y $14,8 \pm 3,7$ kg/m², respectivamente). Aunque esta situación podría estar en relación con una mejor capacidad funcional y física, un estudio reciente ha sido capaz de demostrar que, a diferencia de la población general, el músculo de las personas con SD no genera un beneficio cardiorrespiratorio¹¹. La explicación para este fenómeno se apoya en varios puntos de vista, como por ejemplo, la disfunción autonómica o las alteraciones mitocondriales propias del SD que impiden un correcto funcionamiento muscular¹².

En cuanto a los factores de riesgo cardiovascular emergentes, el ácido úrico presenta una interesante controversia. Por un lado, las personas con SD presentan cifras elevadas de ácido úrico (en nuestra serie el 28% tienen hiperuricemia, siendo el ácido úrico medio $5,9 \pm 1,2$ mg/dl), pero ninguno de los pacientes analizados ha presentado ningún episodio de gota y no existió asociación de este parámetro ni con la hipertensión arterial ni con el síndrome metabólico. Por otro lado, se ha propuesto un efecto protector del ácido úrico sobre determinadas demencias, especialmente con la enfermedad de Alzheimer, a través de una modulación del estrés oxidativo¹³. Cabe recordar que las personas con SD desarrollan con mayor frecuencia demencias, por lo que el papel fisiopatológico del ácido úrico en esta población aún debe ser establecido. Por todo esto, a pesar de que la inercia terapéutica clásica nos puede llevar a tratar la hiperuricemia, actualmente no tenemos suficiente evidencia para recomendar este enfoque terapéutico en el SD.

Enfermedad renal en síndrome de Down

Más allá de malformaciones renal y ureterales, tales como estenosis pieloureteral, reflujo vesicoureteral, hipoplasia renal, uropatía obstructiva, válvulas de uretra posterior, y algún caso aislado de dilatación de pelvis renal asintomática y ectopia renal izquierda, la enfermedad renal en el SD es una gran desconocida¹⁴.

La estimación de la función renal en base a la creatinina presenta evidentes inconvenientes en la población con síndrome de Down. La peculiar composición corporal de estas personas hace que en numerosas ocasiones se pueda infraestimar la prevalencia de enfermedad renal. En un reciente estudio en niños, se demuestra que los factores que afectan a la determinación de creatinina deben ser valorados en el contexto del SD, puesto que muestran extensas diferencias con niños sin SD¹⁵.

De hecho, el mero hecho de ajustar la fórmula de estimación del filtrado glomerular para la superficie corporal en los pacientes de nuestra consulta propicia un aumento sustancial de prevalencia de enfermedad renal (de 2,7% a 9,8%). Probablemente, el problema radica en la utilización del parámetro creatinina en una población que presenta una estructura renal más pequeña y con menor masa nefronal funcionante que las personas sin SD¹⁶. De hecho, los datos de los pacientes de nuestro centro presentan riñones morfológicamente disminuidos de tamaño (media $9,4 \pm 0,9$ cm) pero con ecoestructura normal.

Dentro de las alternativas a la creatinina, y obviando las tediosas técnicas isotópicas, disponemos de algunos marcadores de interés para estimar la función renal. Sin embargo, como único representante de estos en la población con SD encontramos algún breve reporte sobre el uso de la cistatina C, en el que demuestra una buena correlación con la creatinina en la población con SD¹⁶. Curiosamente, los datos derivados de nuestra propia experiencia revelan que el uso de cistatina C en esta población precisa, incluso más que la creatinina, de una adaptación. La media de cistatina C en

nuestros pacientes se sitúa en $1,29 \pm 0,18$ mg/L, valor ampliamente superior a la normalidad del ensayo (referencia de la técnica 0,53-0,95 mg/L). De hecho, la aplicación de la fórmula de Hoek estableció una media de filtrado glomerular estimado de 58 ± 8 ml/min/1,73m².

La información disponible sobre datos urinarios es realmente escasa por la dificultad para su recogida. En los pocos estudios publicados, sobre todo basados en población pediátrica, se demuestra con muy poca frecuencia proteinuria pero, ya desde etapas tempranas, hiperuricosuria¹⁷. Dichos hallazgos son difícilmente interpretables al haber sido obtenidos en población pediátrica, pero sí que podrían reflejar un elemento más de protección cardiovascular.

En cuanto a la etiología de la disfunción renal, apenas se han comunicado casos puntuales de datos histológicos por la dificultad técnica que supone la realización de una biopsia renal¹⁸. Sin embargo, es probable que en los próximos años, como consecuencia del acceso de estas personas a la atención sanitaria, aumenten este tipo de procedimientos intervencionistas de bajo riesgo y dispongamos de más información al respecto. La realización de terapia renal sustitutiva en este grupo poblacional es absolutamente excepcional y apenas existen casos publicados al respecto¹⁹.

Bajo nuestro de punto de vista, y a falta de protocolos establecidos, consideramos que la función renal de las personas con SD debe ser establecida teniendo en cuenta los parámetros analíticos (creatinina y, si está disponible, cistatina C), pero también haciendo uso de pruebas de imagen como la ecografía. Por otro lado, parece necesario plantearse la necesidad de validar un nuevo método concreto para el diagnóstico correcto de la insuficiencia renal en el SD, que tenga en cuenta las características propias de esta población, como es su peculiar composición corporal y su situación de estrés oxidativo crónico.

Metabolismo óseo mineral en síndrome de Down

Para comprender por completo el funcionamiento orgánico en el SD, debemos ahondar en el metabolismo óseo mineral y su interrelación en el eje hueso-vaso-riñón.

Aunque con cierta controversia, la densidad mineral ósea de los sujetos con SD está disminuida, lo que es relevante ante la predisposición para presentar fracturas²⁰. Numerosos factores se han asociado a esta situación, que se ha hecho patente con el aumento de la supervivencia de esta población, como por ejemplo, el sedentarismo, la hipotonía muscular o la baja exposición a vitamina D. De nuestra muestra, disponemos de densitometría en 14 pacientes, en los que sólo en el 29% se evidencia ausencia de alteraciones y hasta un 36% osteoporosis severa (teniendo en cuenta el T-score).

La medición de la densidad mineral ósea, aunque se ha demostrado como una buen predictor de fracturas, presenta ciertas limitaciones, que se han tratado de paliar con el uso de otras técnicas, tales como el índice trabecular óseo, el ajuste volumétrico de la densidad mineral ósea o, incluso, el uso de tomografía computarizada de alta resolución²¹. Cabe recordar

que la formación ósea ocurre en etapas tempranas de vida. Este aspecto temporal ha sido valorado por algunos autores, demostrándose que los sujetos con SD presentan un pico de masa ósea precoz y menos acusado en relación con la población general²².

Los parámetros analíticos y su asociación con la mineralización ósea se basan principalmente en la acción de la vitamina D. Secundario, entre otras cosas, a su situación psicosocial, las personas con SD presentan con más frecuencia cifras disminuidas de vitamina D²³. En el único ensayo clínico publicado hasta la fecha, basado en 23 sujetos institucionalizados con SD, la administración de 1 g de calcio y 800 UI de vitamina D una vez al día produjo una mejoría de los biomarcadores de formación ósea sin cambios en el calcio y fósforo sérico²⁴. A pesar de que estos resultados no son suficientes como para recomendar la suplementación universal de vitamina D y calcio, los datos en vida renal demuestran que es una práctica muy habitual^{4,25}. De hecho, en un elegante ensayo clínico que incluyó a 48 niños con SD aleatorizados en cuatro grupos para recibir calcio con o sin ejercicio físico (45 minutos, tres veces por semana), se demostró que el propio ejercicio físico generaba un aumento de densidad ósea superior a la administración de calcio, lo que pone en duda el papel de la suplementación aislada del mismo²⁶.

Los datos procedentes de nuestra consulta presentan datos superponibles a los de la población general (calcio $9,3 \pm 0,4$ mg/dL, fósforo $3,5 \pm 2,3$ mg/dL, vitamina D 31 ± 17 ng/mL y hormona paratiroidea intacta 39 ± 16 pg/mL). Sin embargo, estos datos deben ser contextualizados en la práctica clínica habitual de la consulta monográfica en la que numerosos pacientes (>50%) reciben suplementos de vitamina D (con o sin aportes de calcio).

Por lo tanto, con la evidencia disponible, parece razonable el cribado de osteoporosis y osteopenia en personas con SD, intentando evitar o paliar los factores modificables. La seriación de medidas analíticas de calcio, fósforo, vitamina D y PTH debe ser individualizada de acuerdo con la densidad de la masa ósea de cada persona.

Conclusiones

El SD es un modelo libre de aterosclerosis a través de mecanismos poco explicados en el momento actual. De acuerdo a la evidencia existente, la función renal en el SD precisa de una adecuación de los métodos habituales de medición y debe tener en cuenta las pruebas de imagen en su valoración. Las personas con SD presentan una elevada predisposición a la osteoporosis con el consiguiente riesgo de fracturas. Actualmente existe una falta de evidencia generalizada en el manejo clínico de las personas con SD lo que abre nuevas vías para su profundización desde un punto de vista científico.

Conflictos de intereses

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Parker SE, Mai CT, Canfield MA, Rickard R, Wang Y, Meyer RE, et al. Updated national birth prevalence estimates for selected birth defects in the United States, 2004-2006. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2010;88:1008-16, <http://dx.doi.org/10.1002/bdra.20735>.
2. Khoshnood B, De Vigan C, Vodovar V, Goujard J, Goffinet F. A population-based evaluation of the impact antenatal screening for Down's Syndrome in France, 1981-2000. *BJOG.* 2004;111:485-90, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.2004.00117.x>.
3. Bull MJ. Down Syndrome. *N Engl J Med.* 2020;382:2344-52, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1706537>.
4. Real de Asua D, Quero M, Moldenhauer F, Suarez C. Clinical profile and main comorbidities of Spanish adults with Down syndrome. *Eur J Intern Med.* 2015;26:385-91, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2015.05.003>.
5. Rimmer JH, Yamaki K, Lowry BM, Wang E, Vogel LC. Obesity and obesity-related secondary conditions in adolescents with intellectual/developmental disabilities. *J Intellect Disabil Res.* 2010;54:787-94, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2788.2010.01305.x>.
6. Draheim CC, Geijer JR, Dengel DR. Comparison of intima-media thickness of the carotid artery and cardiovascular disease risk factors in adults with versus without the Down syndrome. *Am J Cardiol.* 2010;106:1512-6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.06.079>.
7. Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values'. *Eur Heart J.* 2010;31:2338-50, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehq165>.
8. Sobey CG, Judkins CP, Sundararajan V, Phan TG, Drummond GR, Srikanth VK. Risk of Major Cardiovascular Events in People with Down Syndrome. *PLoS One.* 2015;10:e0137093, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0137093>.
9. Silva V, Campos C, Sá A, Cavadas M, Pinto J, Simões P, et al. Wii-based exercise program to improve physical fitness, motor proficiency and functional mobility in adults with Down syndrome. *J Intellect Disabil Res.* 2017;61:755-65, <http://dx.doi.org/10.1111/jir.12384>.
10. Pitchford EA, Adkins C, Hasson RE, Hornyak JE, Ulrich DA. Association between Physical Activity and Adiposity in Adolescents with Down Syndrome. *Med Sci Sports Exerc.* 2018;50:667-74, <http://dx.doi.org/10.1249/MSS.0000000000001502>.
11. Beck VDY, Baynard T, Lefferts EC, Hibner BA, Fernhall B, Hilgenkamp TIM. Anthropometry does not fully explain low fitness among adults with Down syndrome. *J Intellect Disabil Res.* 2021;65:373-9, <http://dx.doi.org/10.1111/jir.12815>.
12. Helguera P, Seiglie J, Rodriguez J, Hanna M, Helguera G, Busciglio J. Adaptive downregulation of mitochondrial function in down syndrome. *Cell Metab.* 2013;17:132-40, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2012.12.005>.
13. Chamorro A, Amaro S, Castellanos M, Segura T, Arenillas J, Martí-Fàbregas J, et al. Safety and efficacy of uric acid in patients with acute stroke (URICO-ICTUS): a randomised, double-blind phase 2b/3 trial. *Lancet Neurol.* 2014;13:453-60, [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70054-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70054-7).
14. Berg JM, Crome L, France NE. Congenital cardiac malformations in mongolism. *Br Heart J.* 1960;22:331-46, <http://dx.doi.org/10.1136/hrt.22.3.331>.
15. Nishino T, Endo S, Miyano H, Takemasa Y, Saito M, Umeda C, et al. Reference serum creatinine levels according to sex, age, and height in children with Down syndrome. *Eur J Pediatr.* 2021;180:2977-83, <http://dx.doi.org/10.1007/s00431-021-04078-z>.
16. Yamakawa S, Nagai T, Uemura O. Down syndrome and mild kidney dysfunction. *Pediatr Int.* 2018;60:391-3, <http://dx.doi.org/10.1111/ped.13525>.
17. Málaga S, Pardo R, Málaga I, Orejas G, Fernández-Toral J. Renal involvement in Down syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2005;20:614-7, <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-005-1825-9>.
18. Said SM, Cornell LD, Sethi S, Fidler ME, Al Masri O, Marple J, et al. Acquired glomerular lesions in patients with Down syndrome. *Hum Pathol.* 2012;43:81-8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.humpath.2011.04.009>.
19. Aksu N, Yavascan O, Anil M, Kara OD, Bal A, Anil AB. Chronic peritoneal dialysis in children with special needs or social disadvantage or both: contraindications are not always contraindications. *Perit Dial Int.* 2012;32:424-30, <http://dx.doi.org/10.3747/pdi.2009.00202>.
20. Zhang Y, Tian Z, Ye S, Mu Q, Wang X, Ren S, et al. Changes in bone mineral density in Down syndrome individuals: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2021 [in press]. <https://doi.org/10.1007/s00198-021-06070-7>.
21. Costa R, de Asúa DR, Gullón A, De Miguel R, Bautista A, García C, et al. Volumetric B.M.D. by 3D-DXA and Trabecular Bone Score in Adults With Down Syndrome. *J Clin Densitom.* 2021:S1094-L6950, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jocd.2021.01.010>.
22. Costa R, Gullón A, De Miguel R, de Asúa DR, Bautista A, García C, et al. Bone Mineral Density Distribution Curves in Spanish Adults With Down Syndrome. *J Clin Densitom.* 2018;21:493-500, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jocd.2018.03.001>.
23. García-Hoyos M, Riancho JA, Valero C. Bone health in Down syndrome. *Med Clin (Barc).* 2017;149:78-82, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2017.04.020>.
24. Zubillaga P, Garrido A, Mugica I, Ansa J, Zabalza R, Emparanza JI. Effect of vitamin D and calcium supplementation on bone turnover in institutionalized adults with Down's Syndrome. *Eur J Clin Nutr.* 2006;60:605-9, <http://dx.doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602357>.
25. Magenis ML, Machado AG, Bongioiolo AM, Silva MAD, Castro K, Perry IDS. Dietary practices of children and adolescents with Down syndrome. *J Intellect Disabil.* 2018;22:125-34, <http://dx.doi.org/10.1177/1744629516686571>.
26. Reza SM, Rasool H, Mansour S, Abdollah H. Effects of calcium and training on the development of bone density in children with Down syndrome. *Res Dev Disabil.* 2013;34:4304-9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ridd.2013.08.037>.