

# UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y CIRUGIA



## TESIS DOCTORAL

Valoración de la insuficiencia renal y sus complicaciones del metabolismo mineral-óseo y vasculares en las personas con Síndrome de Down

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**Esther Ortega Junco**

**DIRECTOR DE TESIS**

**Borja Quiroga Gili**

Hospital Universitario de La Princesa, Madrid

**TUTOR DE TESIS**

**Jose Antonio Sánchez Tomero**

Hospital Universitario de La Princesa, Madrid

*A mis padres, porque todo lo que soy se lo debo a ellos*

*A mi hermana, porque es y siempre será la alegría de casa*

*A Nacho, porque desde que llegó lo ha mejorado todo*

***“Lo hicieron porque no sabían que era imposible”***

*Jean Cocteau*

## **AGRADECIMIENTOS**

La realización de esta tesis ha supuesto un gran esfuerzo que no habría podido llevar a cabo sin el apoyo y la ayuda de muchas personas. Algunas en lo científico y otras en lo personal, todas han aportado su granito de arena para que este proyecto salga adelante, así que nada mejor que empezar dando las gracias.

En primer lugar al Dr Quiroga, por ser el creador de este bonito y original proyecto, y por creer en mí para desarrollarlo. Gracias por ser el director de Tesis más brillante que se puede tener, por su talento, sus increíbles ideas y sus ayudas expresas. Por enseñarme que se puede salvar una vida y publicar un *paper* durante el día, y cantar en un karaoke por la noche. Gracias por ser director muchas veces, y amigo en otras tantas.

En segundo lugar a mi padre, Eduardo. Porque es desde que tengo uso de razón la persona a la que más admiro, mi mejor ejemplo. No solo como médico, sino también como persona. No solo por ser la persona más inteligente que conozco, si no por ser la más generosa al compartirlo. Gracias por ser el estadístico de este proyecto, por todo el tiempo dedicado, que ha sido mucho, por su paciencia infinita, y siempre con el mayor cariño, siempre con la mejor sonrisa.

Gracias también a mi madre, Pilar, por ser el cimiento y el motor de mi familia. Por enseñarme a ser entusiasta, a disfrutar de cada detalle, por enseñarme a ser agradecida. Por sus palabras de ánimo y de aliento todos los días.

Gracias a la pequeña de la casa, a mi hermana Irene. Por su carisma, su vitalidad y su frescura. Gracias por ser tan especial como es, por ser mi persona favorita.

Gracias a Nacho, porque desde que apareció solo ha mejorado mis días y me ha dado la motivación para ser mejor. Gracias por ser mi persona faro, por su luz, por su positividad, por recordarme que yo puedo, que todos podemos, por creer en mí. Gracias por querer ser hogar, gracias por hacerme feliz.

Gracias al Dr Sanchez Tomero, que desde el inicio apoyó este proyecto y que ha sido fiel cumplidor de las tareas encomendadas como Tutor. Gracias también por su amabilidad siempre.

Gracias a mis compañeras de despacho, Elvira y Eva. Porque en estos últimos días han conseguido convertir el estrés en risas. Gracias por darme fuerza, calma y tiempo. Porque compañeros de trabajo hay muchos, pero yo tengo la suerte de tener amigas.

Gracias a mis compañeros de Nefrología y Medicina Interna del Hospital de La Princesa, por esas tardes de jueves largas y tediosas, pero en buena compañía.

Y por último gracias a ellos, a los protagonistas, a las personas con síndrome de Down, porque trabajar con ellos ha sido un regalo. Gracias por hacer que un trabajo tan árido como es una Tesis pueda ser algo tan bonito e ilusionante.

Con mucho cariño,

Esther

## ÍNDICE

AGRADECIMIENTOS .....	3
-----------------------	---

ÍNDICE DETALLADO .....	6
ÍNDICE DE TABLAS .....	10
ÍNDICE DE FIGURAS .....	12
ABREVIATURAS EMPLEADAS .....	13
RESUMEN .....	15
ABSTRACT .....	21
INTRODUCCIÓN .....	27
PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS.....	81
MATERIAL Y MÉTODOS.....	85
RESULTADOS.....	96
DISCUSIÓN.....	121
CONCLUSIONES.....	143
REFERENCIAS.....	146
ANEXO 1.....	se adjunta
ANEXO 2 .....	se adjunta

# ÍNDICE DETALLADO

<b><u>CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN</u></b> .....	27
<b>1.1. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN CON SÍNDROME DE DOWN</b> ....	28
<b>1.2. RIESGO CARDIOVASCULAR EN SÍNDROME DE DOWN</b> .....	31
1.2.1. Epidemiología .....	31
1.2.2. Medidas del riesgo subclínico .....	35
a. Espesor íntima-media carotídeo .....	35
b. Velocidad de onda de pulso.....	39
1.2.3. Factores de riesgo asociados al riesgo cardiovascular en síndrome de Down .....	45
a. Obesidad y dislipemia .....	45
b. Hipertensión arterial .....	48
c. Ácido úrico .....	51
c.1. Funciones del ácido úrico .....	51
c.2. Hiperuricemia en síndrome de Down.....	53
d. Otros .....	55
<b>1.3. ENFERMEDAD RENAL EN SÍNDROME DE DOWN</b> .....	57
1.3.1. Medida del filtrado glomerular .....	57
1.3.2. Epidemiología del Down y riñón .....	62
<b>1.4. METABOLISMO MINERAL EN SÍNDROME DE DOW</b> .....	64
1.4.1. FGF-23 y Klotho: eje riñón-vaso-hueso .....	64
1.4.2. Papel de FGF-23 y Klotho en los factores de riesgo cardiovascular .....	68
1.4.3. Marcadores de formación ósea y sus nuevas implicaciones .....	75

<b>1.5. EL ENVEJECIMIENTO EN EL SÍNDROME DE DOWN .....</b>	<b>79</b>
<b><u>CAPÍTULO 2. PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS .....</u></b>	<b>81</b>
<b>2.1. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO .....</b>	<b>81</b>
<b>2.2. HIPÓTESIS DEL TRABAJO .....</b>	<b>83</b>
<b>2.3. OBJETIVOS DEL TRABAJO .....</b>	<b>83</b>
<b><u>CAPÍTULO 3. MATERIAL Y MÉTODOS .....</u></b>	<b>85</b>
<b>3.1. ESTUDIO DE LA FUNCIÓN RENAL EN SINDROME DE DOWN .....</b>	<b>85</b>
3.1.1. Elección de los sujetos de estudio.....	85
3.1.2. Estrategia de análisis .....	86
<b>3.2. INSUFICIENCIA RENAL Y SUS COMPLICACIONES VASCULARES Y DEL METABOLISMO MINERAL OSEO EN SINDROME DE DOWN.....</b>	<b>87</b>
3.2.1. Elección de los sujetos de estudio .....	87
3.2.2. Estrategia de análisis .....	93
3.2.2.1. Estadística Descriptiva .....	93
3.2.2.2. Estadística Analítica .....	93
<b>3.3. CONSIDERACIONES ÉTICAS .....</b>	<b>94</b>
<b>3.4. FINANCIACIÓN .....</b>	<b>95</b>
<b><u>CAPÍTULO 4. RESULTADOS .....</u></b>	<b>96</b>
<b>4.1. ESTUDIO DE LA FUNCIÓN RENAL EN SINDROME DE DOWN .....</b>	<b>96</b>
4.1.1. Características basales de la población estudiada .....	96
4.1.2. Comorbilidades .....	96
4.1.3. Estudio de la función renal .....	97
4.1.4. Variables asociadas a la insuficiencia renal .....	98
<b>4.2. INSUFICIENCIA RENAL Y SUS COMPLICACIONES VASCULARES Y DEL METABOLISMO MINERAL OSEO EN SINDROME DE DOWN .....</b>	<b>100</b>
4.2.1. Población Down .....	100

4.2.1.1. Características basales .....	100
4.2.1.2. Comorbilidades .....	100
4.2.1.3. Composición corporal .....	102
4.2.1.4. Factores de riesgo cardiovascular .....	103
4.2.1.5. Estudio de la función renal .....	107
4.2.1.6. Estudio del metabolismo mineral óseo .....	112
4.2.2. Estudio del paciente con síndrome de Down respecto a la población sana y con Insuficiencia renal crónica .....	115
4.2.2.1. Factores de riesgo cardiovascular y función renal .....	115
4.2.2.2. Metabolismo mineral óseo .....	117
a. Síndrome de Down frente a insuficiencia renal crónica .....	117
b. Síndrome de Down frente a sanos .....	118
c. Síndrome de Down frente a sanos e insuficiencia renal crónica .....	118
<b><u>CAPÍTULO 5. DISCUSIÓN</u></b> .....	121
<b>5.1. RELEVANCIA Y APLICABILIDAD DEL TRABAJO</b> .....	121
<b>5.2. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR</b> .....	122
5.2.1. Obesidad, dislipemia y composición corporal .....	122
5.2.2. Hipertensión arterial .....	124
5.2.3. Hiperuricemia .....	125
<b>5.3. FUNCION RENAL Y FACTORES ASOCIADOS EN SINDROME DE DOWN</b> .....	127
5.3.1. Nuevas fórmulas de medida de FG en síndrome de de Down .....	127
5.3.2. FGF 23 y Klotho: eje riñón-vaso-hueso .....	131
<b>5.4. MARCADORES SUBCLINICOS DE DAÑO CARDIOVASCULAR EN EL SINDROME DE DOWN</b> .....	133
5.4.1. Espesor íntima-media carotídeo .....	133

5.4.2. Velocidad de onda de pulso .....	134
<b>5.5. COMPLICACIONES DEL METABOLISMO MINERAL OSEO EN EL SINDROME DE DOWN .....</b>	<b>137</b>
5.5.1. Enfermedad mineral ósea .....	137
5.5.2. Otros marcadores .....	138
<b>5.6. PROYECCIONES FUTURAS EN EL SINDROME DE DOWN .....</b>	<b>140</b>
<b><u>CAPÍTULO 6. CONCLUSIONES</u> .....</b>	<b>143</b>
<b><u>REFERENCIAS</u> .....</b>	<b>146</b>
<b><u>ANEXO 1</u> .....</b>	<b>se adjunta</b>
Documento de consentimiento informado	
<b><u>ANEXO 2</u> .....</b>	<b>se adjunta</b>
Documento gráfico de asentimiento con imágenes clarificadoras para los pacientes	

# ÍNDICE DE TABLAS

- Tabla 1. Principales comorbilidades clínicas de adultos con síndrome de Down
- Tabla 2. Distribución de factores de riesgo cardiovascular en una población adulta con síndrome de Down
- Tabla 3. Condiciones asociadas con aumento de la rigidez arterial
- Tabla 4. Métodos de valoración de la rigidez arterial
- Tabla 5. Características clínicas y antropométricas de pacientes Down y sus controles
- Tabla 6. Fórmulas para calcular el filtrado glomerular
- Tabla 7. Valores de referencia de Cistatina C
- Tabla 8. Factores de riesgo para la calcificación vascular en los pacientes con enfermedad renal crónica
- Tabla 9. Implicaciones de Klotho como biomarcador y agente terapéutico en el futuro en la enfermedad renal
- Tabla 10. Marcadores de remodelado óseo
- Tabla 11. Características basales de pacientes con síndrome de Down incluidos en el estudio
- Tabla 12. Diferencias entre los sujetos con y sin insuficiencia renal dentro de la población con síndrome de Down estudiada
- Tabla 13. Características basales y comorbilidades de pacientes con síndrome de Down incluidos en el estudio
- Tabla 14. Correlación entre los distintos métodos en el cálculo de índice de masa corporal
- Tabla 15. Correlación entre masa grasa obtenida por densitometría ósea y masa grasa obtenida por bioimpedancia eléctrica espectroscópica
- Tabla 16. Correlación entre índice de masa corporal con tensión arterial sistólica y tensión arterial diastólica
- Tabla 17. Diferencias entre los factores de riesgo cardiovascular en los sujetos con y sin hiperuricemia en la población con síndrome de Down estudiada
- Tabla 18. Frecuencias de insuficiencia renal según los distintos métodos
- Tabla 19. Correlación entre factores de riesgo cardiovascular cuantitativos y Cistatina C
- Tabla 20. Correlación entre factores de riesgo cardiovascular cualitativos y Cistatina C
- Tabla 21. Valores de fosfatasa ácida tartrato-resistente, propéptido N-terminal del procolágeno de tipo 1, beta-crosslaps y osteocalcina en Down

Tabla 22. Comparación de Klotho entre pacientes sanos, pacientes con síndrome de Down y pacientes con insuficiencia renal crónica.

Tabla 23. Valores normales de velocidad de onda de pulso en sujetos sin enfermedad cardiovascular ni diabetes y libres de tratamiento antihipertensivo o hipolipemiante, con presión arterial óptima o normal

# ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Determinación de la velocidad de onda del pulso

Figura 2. Alteraciones de la enfermedad ósea adinámica y enfermedad renal crónica e implicación en calcificación vascular

Figura 3. Prevalencia de insuficiencia renal según filtrado glomerular por CKD-EPI y filtrado glomerular ajustado a superficie corporal

Figura 4. Correlación entre ácido úrico y factores de riesgo cardiovascular: hipertensión arterial, insuficiencia renal y obesidad

Figura 5. Curvas ROC predictivas de hipertensión arterial a través de grosor intima-media y velocidad onda de pulso

Figura 6. Frecuencias de insuficiencia renal según los distintos métodos

Figura 7. Curvas ROC para puntos de corte de Cistatina C en insuficiencia renal según los distintos métodos

Figura 8. Correlación entre Cistatina C y edad

Figura 9. Valoración de la densidad mineral ósea según T score

Figura 10. Comparación de medias de ácido úrico entre pacientes con síndrome de Down e insuficiencia renal crónica

Figura 11. Comparación de Cistatina C en sanos y en síndrome de Down

Figura 12. Correlación entre Cistatina C y edad en población con síndrome de Down y población sana

Figura 13. Comparación de fetuina A entre sanos, pacientes con síndrome de Down y pacientes con insuficiencia renal crónica

Figura 14. Comparación de FGF-23 entre síndrome de Down, sanos e insuficiencia renal crónica

Figura 15. Klotho medio en sanos, pacientes con síndrome de Down y pacientes con insuficiencia renal crónica

Figura 16. Valores de referencia de velocidad de onda de pulso en relación a edad y presión arterial

# ABREVIATURAS EMPLEADAS

AU	Ácido úrico
AUC	Área bajo la curva
BIA	Bioimpedancia eléctrica
BIS	Bioimpedancia eléctrica espectroscópica
Ca	Calcio
CMLV	Células del músculo liso vascular
CICr	Aclaramiento de creatinina
CMO	Contenido mineral del hueso
CsC	Cistatina C
CT	Colesterol total
DL	Dislipemia
DM	Diabetes mellitus
DMO	Densidad mineral ósea
DXA	Densitometría ósea
E	Especificidad
EMO	Enfermedad mineral ósea
EIM/GIM	Espesor íntima-media carotídeo/Grosor íntima-media carotideo
ECW	Agua extracelular
ERC	Enfermedad renal crónica
FA	Fosfatasa alcalina
FC	Frecuencia cardíaca
FG	Filtrado glomerular
FGF-23	Factor de crecimiento de fibroblastos-23
FGFR	Receptor del factor de crecimiento de fibroblastos

FRA	Fracaso renal agudo
HVI	Hipertrofia de ventrículo izquierdo
HTA	Hipertensión arterial
IC	Intervalo de confianza
ICW	Agua intracelular
IMC	Índice de masa corporal
IR	Insuficiencia renal
IRC	Insuficiencia renal crónica
MAPA	Monitorización ambulatoria de presión arterial
MMO	Metabolismo mineral óseo
NO	Óxido nítrico
Pi	Fosforo inorgánico
PTH	Hormona paratiroidea
OH	Sobrehidratación individual
RAS	Sistema renina angiotensina
RHO	Cociente cintura-altura
S	Sensibilidad
SC	Superficie corporal
SD	Síndrome de Down
TAC	Tomografía axial computarizada
TAD	Tensión arterial diastólica
TAS	Tensión arterial sistólica
TG	Triglicéridos
TSH	Hormona estimulante de tiroides
VOP	Velocidad de onda de pulso
VO2max	Consumo máximo de oxígeno durante el ejercicio

# RESUMEN

**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. 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.

Sin embargo, las personas con SD han sido propuestas como un modelo libre de aterosclerosis para lo que hasta el momento no existe una explicación biológica. Presentan de forma generalizada obesidad y dislipemia (DL) sin que esto se traduzca en un aumento del riesgo cardiovascular.

Gracias a los avances médicos de las últimas décadas se ha conseguido un aumento progresivo de la esperanza de vida del SD situándose actualmente en más de 60 años de edad. Esta situación ha generado que esta población empiece a desarrollar patologías propias de edades avanzadas tales como la insuficiencia renal (IR), apenas estudiada en estos sujetos. Hasta ahora lo recogido en la literatura mostraba una patología renal escasa, si bien la creatinina no parece ser el mejor marcador por la peculiar distribución corporal del SD (mayor perímetro abdominal, tronco y extremidades cortas y menor masa muscular).

Respecto al metabolismo óseo es bien sabido que las personas con SD tienen una menor densidad mineral ósea que la población general, con el consecuente aumento de riesgo de osteoporosis y fracturas óseas.

Podemos decir pues que en los sujetos con SD encontramos una interesante disyuntiva: por un lado presentan un hueso adinámico de bajo remodelado y envejecimiento precoz; pero sin embargo disfrutan de una protección vascular para la que apenas se ha encontrado explicación.

## **Objetivos:**

a. Objetivo principal: establecer las características del eje riñón-vaso-hueso en los sujetos con SD a través del estudio de nuevos biomarcadores de envejecimiento vascular y osteoporosis tales como Klotho y FGF-23.

### b. Objetivos secundarios

- Valorar la función renal en las personas con SD
- Validar un método para detectar de forma más precoz y precisa la insuficiencia renal en las personas con SD.
- Valorar y definir la composición corporal en las personas con SD, y validar la bioimpedancia espectroscópica en esta población.
- Identificar los factores relacionados con la ausencia de envejecimiento vascular en las personas con SD.
- Justificar el bajo remodelado óseo de las personas con SD.

**Material y métodos:** el proyecto se divide en dos cohortes de pacientes con SD.

**a.** En primer lugar, un **estudio descriptivo transversal** donde se analizaron los registros clínicos de 296 pacientes con SD que acudieron a la consulta monográfica del Hospital de La Princesa. Se midieron variables clínicas, antropométricas y analíticas incluyendo función renal y parámetros asociados. Se analizaron las características de los pacientes con y sin IR.

**b.** En segundo lugar se realizó un **estudio prospectivo analítico** que analizaba y comparaba una muestra seleccionada con SD con otra muestra de pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) y otra muestra de población sana.

b.1. Población con SD: se seleccionaron 81 adultos con SD de la consulta monográfica del Hospital de La Princesa. Se recogieron datos epidemiológicos, clínicos y analíticos (incluyendo marcadores óseos, renales, moleculares y de tejido graso). En la visita a la consulta se realizó ecografía renal, medición de la velocidad de onda de pulso aórtica (VOP) y grosor íntima-media carotídeo (GIM). Se recogieron valores antropométricos mediante la realización de bioimpedanciometría multifrecuencia (BIS) y densitometría-DXA. El tiempo de reclutamiento fue de 12 meses.

b.2. Población con IRC: se seleccionaron 45 pacientes adultos que tuviesen enfermedad renal crónica estadio III-V según las guías KDOQI, sin terapia renal sustitutiva y estables. Se recogieron datos clínicos y analíticos.

b.3. Población sana: se seleccionaron treinta y dos pacientes sanos, voluntarios, escogidos del biobanco del Hospital Universitario de La Princesa, Madrid. Se recogieron datos analíticos.

**Análisis estadístico:** se analizaron las frecuencias, la media, mediana, desviaciones estándar y los rangos intercuartílicos de cada variable. Se realizó análisis bivalente con test estadísticos en función de su distribución y de sus características (chi cuadrado, Test exacto de Fisher, t-student, Mann-Whitney, análisis de la varianza, Kruskal-Wallis, correlaciones lineales y de Spearman). Se realizaron curvas ROC para describir la exactitud diagnóstica por medio del área bajo la curva, las sensibilidades, especificidades y los distintos puntos de corte de los factores de riesgo más relevantes. El estudio de los datos faltantes se realizó mediante la técnica de imputación múltiple, previa comprobación de que estos se distribuían de manera aleatoria. Se utilizaron varios paquetes estadísticos, incluyendo el software estadístico SPSS versión 25<sup>®</sup> (Chicago, Ill., USA), R (R gui versión 3.3.3), JASP (versión 0.14.1) y Jamovi (versión 1.2.27.0).

## **Resultados:**

**a. Estudio descriptivo transversal:** se incluyó a 296 adultos con SD, con edad media de  $35 \pm 11$  años, 47% varones, con un índice de masa corporal (IMC) medio de  $27,7 \pm 5,2$  kg/m<sup>2</sup> y superficie corporal (SC) media de  $1,54 \pm 0,16$  m<sup>2</sup>. De toda la muestra, el 2,7% presentaron un filtrado glomerular (FG) por CKD-EPI menor de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Cuando ajustamos el FG para la SC, encontramos que el 9,8% presentaban un FG por CKD-EPI menor de 60 ml/min/m<sup>2</sup> ( $p < 0,0001$ ). Cuando comparamos a los sujetos con y sin IR, encontramos que aquellos con  $FG < 60$  ml/min/m<sup>2</sup>, eran más mayores ( $p < 0,001$ ), había menos varones ( $p = 0,012$ ), tenían menor peso ( $p = 0,03$ ) y talla ( $p < 0,01$ ), mayor creatinina sérica ( $p < 0,001$ ) y menores cifras de hemoglobina ( $p = 0,042$ ).

**b. Estudio prospectivo analítico:** se incluyó a 81 adultos con SD con una edad media de  $39 \pm 12$  años de edad, de los cuales el 56,8% eran varones. El 28 % eran obesos (IMC medio calculado  $27,6 \pm 6,1$  Kg/m<sup>2</sup>). Solo 6,2% eran hipertensos (PAS media  $114 \pm 13,4$  y PAD media  $68 \pm 11,4$  mmHg) y la frecuencia cardíaca (FC) media se situó en  $63 \pm 11,6$  lpm. Ningún paciente era diabético, el 19,4 % presentaban dislipemia (DL) y el 10,3% hipertrigliceridemia. El 28,4% padecían hiperuricemia con un ácido úrico

(AU) medio de  $5,9 \pm 1,2$  mg/dl. El GIM medio fue de  $0,54 \pm 0,10$  mm en varones y  $0,52 \pm 0,07$  mm en mujeres, sin encontrarse diferencias significativas entre ambos ( $p=0,31$ ) pero si un aumento significativo con la edad ( $p<0,001$ ).

La VOP media fue de  $7,1 \pm 1,98$  m/seg en varones y  $6,5 \pm 1,87$  m/seg en mujeres, sin diferencias por sexo ( $p=0,53$ ) pero con un aumento significativo con la edad ( $p<0,001$ ).

El IMC medio obtenido por BIS fue de  $27,4 \pm 6,4$  Kg/m<sup>2</sup>, con un índice de tejido graso (FTI) de  $11,9 \pm 7$  Kg/m<sup>2</sup>, y un índice de masa magra (LTI) de  $14,8 \pm 3,7$  Kg/m<sup>2</sup>. Se obtuvo una alta correlación entre IMC por BIS e IMC según Densitometría-DXA, así como entre FTI y valor de masa grasa de la Densitometría-DXA ( $11,9 \pm 5,5$ ). El 85,2% tenían sobrehidratación según OH por BIS, con una sobrecarga media de  $2,7 \pm 1,6$  L. No encontramos relación entre IMC e hipercolesterolemia ( $p=0,35$ ), HTA ( $p=0,62$ ), TAD ( $p=0,1$ ), ni IR ( $p=0,52$ ). Si existió relación de IMC con hipertrigliceridemia ( $p=0,0009$ ) y con TAS ( $p=0,02$ ).

No encontramos relación entre AU e hipertensión (HTA) ( $p=0,43$ ), pero si entre AU e IR ( $p<0,05$ ) y AU y obesidad ( $p<0,05$ ). Los pacientes con hiperuricemia tenían más prevalencia de los distintos factores de riesgo cardiovascular (FRCV), si bien solo existían diferencias significativas en obesidad ( $p<0,01$ ).

Se encontró relación de GIM con HTA ( $p=0,03$ ), pero no de GIM con DL, obesidad ni hipertrigliceridemia.

VOP se correlacionó con HTA ( $p=0,01$ ), con DL ( $p=0,04$ ) e hipertrigliceridemia ( $p=0,02$ ).

No se encontró sin embargo relación entre VOP y obesidad ( $p=0,6$ ), ni entre VOP y FC ( $p=0,66$ ).

En las curvas ROC para predecir el diagnóstico de HTA a través de GIM y VOP encontramos para GIM un punto de corte de  $0,528$  mm (S 80%, E 53,9%); con un AUC de  $0,70$  (IC 95%  $0,44$  a  $0,98$ ). La curva ROC de VOP tenía un punto de corte de  $8,3$  m/seg (S 100%, E 85%) con AUC de  $0,9$  (IC 95%  $0,82$  a  $0,97$ ).

Respecto a la función renal el tamaño medio del riñón derecho fue de  $9,4 \pm 0,9$  cm, y el del riñón izquierdo de  $9,4 \pm 0,8$  cm. Solo un 1,2% tenían anomalías renales. La creatinina media fue de  $0,97 \pm 0,17$  mg/dl, con una media de FG según CKD-EPI de  $88 \pm 17$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>; y tras ajustar el FG para la SC de  $79 \pm 20$  ml/min. La cistatina C media fue  $1,29 \pm 0,18$  mg/L y el FG medio con la fórmula de Hoek de  $58 \pm 8$ .

El porcentaje de IR según creatinina fue del 23%, según FG CKD-EPI del 3,8%, según

FG ajustado a SC del 13 % y según cistatina C del 100%, con una cistatina C media de  $1,29 \text{ mg/l} \pm 0,18$  (que contrastaba con una cistatina C media en la población sana control de  $0,78 \text{ mg/l} \pm 0,09$ , ( $p < 0,0001$ )). La cistatina C aumentó con la edad, pero no de forma significativa. No encontramos asociación entre la cistatina C y los distintos FRCV. Respecto a los marcadores del metabolismo mineral óseo, encontramos en el SD valores superponibles a los de la población sana, con una media de calcio de  $9,3 \pm 0,3 \text{ mg/dl}$ , de  $3,62 \pm 0,4 \text{ mg/dl}$  de fósforo,  $29,5 \text{ ng/ml} \pm 15$  de vitamina D,  $47,7 \pm 25,4 \text{ pg/ml}$  de hormona paratiroidea intacta (PTHi), y  $74 \pm 17,24 \text{ UI/L}$  de fosfatasa alcalina. Al comparar estos valores de SD con los de nuestra muestra con IRC obtuvimos diferencias estadísticamente significativas en vitamina D ( $p < 0,005$ ), PTHi ( $p < 0,00005$ ) y fosfatasa alcalina ( $p < 0,05$ ).

Al valorar la densidad de masa ósea encontramos que solo el 29% tenían ausencia de alteraciones óseas, encontrando osteoporosis hasta en el 43% (siendo severa en el 7%). La mediana de FGF 23 en SD fue de  $101,25 \text{ ng/ml}$  (IQR 77,3), no existiendo diferencias significativas según el sexo ( $p = 0,11$ ) ni la edad ( $p = 0,95$ ). Este resultado fue muy superior al valor medio de referencia en la población sana recogido en la literatura de  $29,23 \text{ pg/ml}$  y al de nuestra muestra con IRC de  $79,4 \text{ pg/ml}$  (IQR 121,8).

La media de Klotho en SD fue de  $0,671 \pm 0,514 \text{ ng/ml}$ , sin existir diferencias significativas según el sexo ( $p = 0,96$ ) ni la edad ( $p = 0,48$ ). Este era superior en SD al Klotho medio encontrado en nuestra muestra de IRC ( $0,219 \pm 0,114 \text{ ng/ml}$ ) pero muy inferior al Klotho encontrado en sanos ( $9,835 \pm 5,586 \text{ ng/ml}$ ).

No encontramos asociación de FGF 23 y Klotho con los distintos FRCV ( $p > 0,05$  en todas las correlaciones).

La mediana de leptina en SD fue de  $6,3 \text{ ng/mL}$  (IQR 14,5), con diferencias muy significativas según sexo ( $p < 0,00001$ ), siendo en hombres de  $4,4 \text{ ng/mL}$  (IQR 2,9) y en mujeres de  $23,2 \text{ ng/ml}$  (IQR 24,5). Estos valores fueron inferiores a los de referencia de la población sana ( $7,2 \text{ ng/ml}$  y  $24,5 \text{ ng/ml}$  respectivamente).

Por último, en SD la mediana de Fetuina A fue de  $37 \text{ picog/mL}$  (IQR 64,2 picog/mL), frente a  $123,4 \text{ picog/mL}$  (IQR 54,1 picog/mL) en sanos y  $0,2 \text{ picog/mL}$  (IQR 0,17 picog/mL) en pacientes con IRC, con diferencias significativas entre ellos ( $p < 0,000001$ ).

**Conclusiones:** los pacientes con SD presentan de forma generalizada obesidad y DL, pero esto no se traduce en un aumento del riesgo cardiovascular, teniendo una escasa prevalencia de síndrome metabólico, DM e HTA. Los niveles descendidos de leptina, la ausencia de HTA debida a una hipoactividad simpática y los valores altos de osteocalcina parecen explicaciones plausibles de la protección vascular del SD. Una VOP y un GIM menores en el SD confirman la ausencia de daño vascular subclínico en esta población.

Los valores de de IMC, masa grasa y masa magra obtenidos por la BIS son prácticamente idénticos a los dados por la DXA, pudiendo validar la BIS como un método eficaz para una valoración precisa de la composición corporal en la población con SD.

Los sujetos con SD presentan una prevalencia de IR infraestimada por las formulas clásicas para el cálculo del FG debido a la falta de validación de la creatinina en esta población. Es necesario validar un nuevo método para el diagnóstico correcto de la IR en SD que tenga en cuenta su peculiar composición corporal y situación de estrés oxidativo crónico.

El incremento de FGF 23 y descenso de Klotho no se explica en el SD por los FRCV ni por el grado de IR. Esto puede deberse a una estructura renal menor y al envejecimiento celular de los túbulos renales, así como a la situación de inflamación sistémica y estrés oxidativo que envuelven al SD.

El déficit de Klotho a su vez podría ser uno de los responsables del envejecimiento prematuro y el alto grado de osteoporosis que caracterizan a esta población.

Actualmente aún existe una falta de evidencia en el manejo clínico de las personas con SD, siendo necesarias nuevas vías que amplíen el conocimiento de esta población.

# ABSTRACT

**Introduction:** Down syndrome (DS) is the most frequent chromosomal disorder in live newborns and the leading cause of congenital mental disability in western countries. Adults with DS have their own health problems and clinical characteristics characterized mainly by an early and accelerated aging process; as well as earlier mortality than the rest of the population.

However, people with DS have been proposed as an atherosclerosis-free model for which there is currently no biological explanation. They present a generalized obesity and dyslipidaemia (DL) without this translating into an increased cardiovascular risk. Thanks to the medical advances of the last decades, a progressive increase in the life expectancy of DS has been achieved, currently standing at more than 60 years of age. This situation has generated that this population begins to develop pathologies of elderly ages such as kidney failure, hardly studied in these subjects. Until now, which has been collected in the literature has shown little kidney disease, although creatinine does not seem to be the best marker due to the peculiar body distribution of DS (greater abdominal girth, trunk and short limbs and lower muscle mass).

Regarding bone mineral disease, we know that people with DS have lower bone mineral density than the general population, with the consequent increased risk of osteoporosis and bone fractures.

So, we can say that we find a dilemma in DS: on the one hand they present adynamic bone with low remodeling and early aging; and in the other hand they have a vascular protection for which the explanation has hardly been found.

## **Objectives:**

a. Main objective: establishing the characteristics of the kidney-vascular-bone axis in subjects with DS through the study of new biomarkers of vascular aging and osteoporosis, such as Klotho and FGF-23.

### b. Secondary objectives

- Value kidney function in people with DS
- Validate a method to detect kidney failure earlier and more accurately in people with DS.

- Value and define the body composition in people with DS, and validate the spectroscopic bioimpedance in this population.
- Identify the factors related to the absence of vascular aging in people with DS.
- Justify the low bone remodeling of people with DS.

**Material and methods:** the investigation is divided into two cohorts of patients with DS.

**a.** The first one, a **descriptive cross-sectional study** in which we analyzed the records of 296 patients with DS who were attended in the monographic consultation at Hospital de La Princesa. Clinical, anthropometric and analytical variables were measured, including renal function and associated parameters. We analyzed the characteristics of the patients with and without kidney failure.

**b.** The second one, a **prospective analytical study** in which we analyzed and compared a selected sample with DS with another sample of patients with chronic kidney disease (CKD) and another sample from a healthy population

b.1 DS: 81 adults with DS were selected from the monographic consultation at Hospital de La Princesa. Epidemiological, clinical, and analytical data (including bone, kidney, molecular, and fat tissue markers) were collected. At the consult, renal ultrasound, measurement of aortic pulse wave velocity (PWV) and carotid intima-media thickness (IMT) were performed. Anthropometric values were collected by performing multi-frequency bioimpedance measurement (BIS) and DXA-densitometry. The recruitment time was 12 months.

b.2. CKD: we selected 45 CKD stages III-V adult patients (according to the KDOQI guidelines), without renal replacement therapy and stable. Clinical and analytical data were collected.

b.3. Healthy population: thirty-two healthy patients were selected. They were volunteers chosen from the biobank of the Hospital Universitario de La Princesa, Madrid. Analytical data was collected.

**Statistical analysis:** frequencies, mean, median, standard deviations and interquartile ranges of each variable were analyzed. Bivariate analysis was performed with statistical tests based on their distribution and characteristics (chi-squared, Fisher's exact test, t-student, Mann-Whitney, analysis of variance, Kruskal-Wallis, linear and

Spearman correlations). ROC curves were performed to describe the diagnostic accuracy by means of the area under the curve, the sensitivities, specificities and the different cut-off points of the most relevant risk factors. The study of the missing data was carried out using the multiple imputation technique, after verifying that these were distributed randomly. Several statistical packages were used, including the statistical software SPSS version 25 ® (Chicago, Ill., USA), R (R gui version 3.3.3), JASP (version 0.14.1) and Jamovi (version 1.2.27.0).

## **Results:**

**a. Descriptive cross-sectional study:** 296 adults with SD were included ( $35 \pm 11$  years old, 47% male),  $27.7 \pm 5.2$  kg / m<sup>2</sup> of average BMI and  $1.54 \pm 0.16$  m<sup>2</sup> of average body surface area (BSA). From all patients, 8 of them (2.7%) had a glomerular filtration rate (GFR) by CKD-EPI less than 60 ml / min / 1.73 m<sup>2</sup>. When the GFR was adjusted to body surface area (BSA), we found that 29 subjects (9.8%) had FG CKD-EPI less than 60 ml / min / m<sup>2</sup> ( $p < 0.0001$ ). When we compared subjects with kidney failure and without it, the results revealed that those with GFR  $< 60$  ml / min / m<sup>2</sup> were older ( $p < 0.001$ ), were mostly women ( $p = 0.012$ ), had less weight ( $p = 0.03$ ) and less height ( $p < 0.01$ ), higher serum creatinine ( $p < 0.001$ ) and lower hemoglobin levels ( $p = 0$ )

**b. Analytical prospective study:** 81 adults with DS were included with a mean age of  $39 \pm 12$  years of age, of which 56.8% were male. 28% were obese (mean BMI calculated  $27.6 \pm 6.1$  Kg / m<sup>2</sup>). Only 6.2% were hypertensive (mean systolic blood pressure  $114 \pm 13.4$  and mean diastolic blood pressure  $68 \pm 11.4$  mmHg) and the mean heart rate (HR) was  $63 \pm 11.6$  bpm. No one was diabetic, 19.4% had dyslipidaemia (DL) and 10.3% had hypertriglyceridemia. 28.4% suffered from hyperuricemia with a mean uric acid (UA) of  $5.9 \pm 1.2$  mg / dl. The mean IMT was  $0.54 \pm 0.10$ mm in men and  $0.52 \pm 0.07$ mm in women, with no significant differences between the two ( $p = 0.31$ ) but a significant increase with age ( $p < 0.001$ ).

The mean PWV was  $7.1 \pm 1.98$ m / sec in men and  $6.5 \pm 1.87$ m / sec in women, without differences by sex ( $p = 0.53$ ) but with a significant increase with age ( $p < 0.001$ ).

The mean BMI obtained by BIS was  $27.4 \pm 6.4$  Kg / m<sup>2</sup>, with a fat tissue index (FTI) of  $11.9 \pm 7$  Kg / m<sup>2</sup>, and a lean mass index (LTI) of  $14, 8 \pm 3.7$  Kg / m<sup>2</sup>. A high correlation was obtained between BMI by BIS and BMI according to Densitometry-

DXA, as well as between FTI and fat mass value of Densitometry-DXA ( $11.9 \pm 5.5$ ). 85.2% were overhydrated according to OH by BIS, with a mean overload of  $2.7 \pm 1.6$  L. We found no relationship between BMI with hypercholesterolemia ( $p = 0.35$ ), HTN ( $p = 0.62$ ), ADT ( $p = 0.1$ ), or IR ( $p = 0.52$ ). If there was a relationship between BMI and hypertriglyceridemia ( $p = 0.0009$ ) and with SAT ( $p = 0.02$ ).

We found no relationship between UA and high blood pressure (HBP) ( $p = 0.43$ ), but there was between UA and kidney failure ( $p < 0.05$ ) and UA and obesity ( $p < 0.05$ ).

Patients with hyperuricemia had a higher prevalence of the different cardiovascular risk factors (CVD), although there were only significant differences in obesity ( $p < 0.01$ ).

A relationship was found between IMT and HBP ( $p = 0.03$ ), but not IMT with DL, obesity or hypertriglyceridemia.

PWV was correlated with HBP ( $p = 0.01$ ), with DL ( $p = 0.04$ ) and hypertriglyceridemia ( $p = 0.02$ ). However, no relationship was found between PWV and obesity ( $p = 0.6$ ), nor between PWV and HR ( $p = 0.66$ ).

In the ROC curves to predict the diagnosis of HBP through IMT and PWV, we found a cut-off point of 0.528 mm for IMT (S 80%, E 53.9%); with an AUC of 0.70 (95% CI 0.44 to 0.98). The PWV ROC curve had a cut-off point of 8.3 m / sec (S 100%, E 85%) with AUC of 0.9 (95% CI 0.82 to 0.97).

Regarding kidney function, the mean size of the right kidney was  $9.4 \pm 0.9$  cm, and that of the left kidney was  $9.4 \pm 0.8$  cm. Only 1.2% had kidney abnormalities. Mean creatinine was  $0.97 \pm 0.17$  mg / dl, with a mean GFR according to CKD-EPI of  $88 \pm 17$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>; and after adjusting the GFR for the BSA of  $79 \pm 20$  ml / min. The mean cystatin was  $1.29 \pm 0.18$  mg / l and the mean GFR with Hoek's formula was  $58 \pm 8$ . The percentage of CKD according to creatinine was 23%, according to CKD-EPI was 3.8%, according to GFR adjusted to BSA was 13%, and according to cystatin C was 100%, with a mean cystatin of  $1.29$  mg/l  $\pm 0.18$  (which contrasted with a mean cystatin in the healthy control population of  $0.78$  mg / l  $\pm 0.09$ , ( $p < 0.0001$ )). Cystatin C increased with age, but not significantly. We found no association between cystatin C and the different CVDs. Regarding bone mineral disease markers, we found values similar in DS to those of the healthy population, with a mean calcium of  $9.3 \pm 0.3$  mg/dL, of  $3.62 \pm 0.4$  mg/dL of fphosphorus,  $29.5$  ng/ml  $\pm 15$  of vitamin D,  $47.7 \pm 25.4$  pg/mL of iPTH, and  $74 \pm 17.24$  IU/L of alkaline fphosphatase. However, when we assessing the bone mass density, we found that only 29% had an absence of bone disorders, finding osteoporosis in up to 43% (being severe in 7%).

The median FGF-23 in DS was 101.25 ng / ml (IQR 77.3), with no significant differences according to sex ( $p = 0.11$ ) or age ( $p = 0.95$ ). This result was much higher than the mean reference value in the healthy population collected in the literature of 29.23 pg/ml and that of our sample with CKD of 79.4 pg/ml (IQR 121.8).

The mean klotho in DS was  $0.671 \pm 0.514$  ng/ml, with no significant differences according to sex ( $p = 0.96$ ) or age ( $p = 0.48$ ). The Klotho in DS was superior to the Klotho in CKD ( $0.219 \pm 0.114$  ng/ml).

We did not find an association of FGF 23 and klotho with the different CVRFs ( $p > 0.05$  in all correlations).

The median leptin in SD was 6.3 ng/mL (IQR 14.5), with highly significant differences according to sex ( $p < 0.00001$ ), being 4.4 ng/mL in men (IQR 2.9) and in women 23.2 ng/ml (IQR 24.5). These values were lower than the reference values for the healthy population (7.2 ng/ml and 24.5 ng/ml respectively).

Finally, in DS, the median of Fetuin A was 37 picog/mL (IQR 64.2 picog/mL), compared to 123.4 picog/mL (IQR 54.1 picog / mL) in healthy people and 0.2 picog/mL (IQR 0.17 picog / mL) in patients with CKD, with significant differences between all of them ( $p < 0.000001$ ).

**Conclusions:** patients with DS present a generalized obesity and DL, but this does not translate into an increased cardiovascular risk, with low prevalence of metabolic syndrome, DM and HBP. The lowered levels of leptin, the absence of HBP due to sympathetic hypoactivity, and the high levels of osteocalcin seem to be explanations for the vascular protection of DS. A lower PVW and IMT in DS confirm the absence of subclinical vascular damage in this population.

The values of BMI, fat mass and lean mass obtained by the BIS are practically identical to those given by the DXA, so, we can validate the BIS as an effective method for an accurate assessment of the body composition in the population with DS.

People with DS present an underestimated prevalence of CKD by the classic formulas for calculating GFR due to the lack of validation of creatinine in this population. It is necessary to validate a new method for the correct diagnosis of kidney failure in DS that takes into account its peculiar body composition and chronic oxidative stress situation.

The increase in FGF-23 and the decrease in Klotho are not explained in DS by the CVD or by kidney function. This may be due to a lower renal structure and cellular aging of

the renal tubules, as well as the situation of systemic inflammation and oxidative stress that surround DS.

Klotho deficiency could be one of those responsible for premature aging and the high degree of osteoporosis that characterize this population. Currently there is still a lack of evidence in the clinical management of people with DS, requiring new ways to expand the knowledge of this population.

# 1. 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 Unidos<sup>1</sup>.

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 embarazo<sup>2</sup>.

Existe una considerable variación fenotípica entre pacientes, así como diferencias en la incidencia y presentación según el origen étnico y geográfico<sup>3</sup>.

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. Sin embargo, 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 años de edad<sup>4</sup>.

## **1.1. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN CON SINDROME DE DOWN**

Para la descripción del perfil clínico de los adultos con síndrome de Down, 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.

Durante la infancia, las infecciones del tracto respiratorio ocurren con frecuencia, con un aumento en la incidencia del síndrome de apnea obstructiva del sueño. Trastornos del espectro autista, trastornos por déficit de atención/hiperactividad y las convulsiones también son frecuentes; así como una alta incidencia de obesidad infantil.

En este periodo hay que monitorizar el crecimiento y el aumento de peso, y evaluar las habilidades sociales. Es importante que estos problemas médicos sean evaluados rápidamente, desde el nacimiento, con la institución de los tratamientos apropiados. Una revisión sistemática demostró que el tratamiento contra la adiposidad fue más eficaz durante la primera infancia; así como la intervención temprana es fundamental para permitir la mejoría de las habilidades de desarrollo<sup>5</sup>.

Los adolescentes desarrollan problemas psiquiátricos con más frecuencia, inestabilidad atlantoaxial, leucemia, diabetes y artritis<sup>6</sup>.

Respecto a la población adulta, Real de Asua y colaboradores realizaron un estudio transversal en el año 2015 en el Hospital Universitario de La Princesa, Madrid<sup>4</sup>, donde

analizaron a 144 adultos con SD en un rango de edad entre 17-65 años. Encontraron que las enfermedades más frecuentes en toda la muestra, sin diferenciación por grupos de edad, fueron los trastornos oftalmológicos como cataratas o queratocono (81%), problemas de la piel (60%), trastornos de tiroides (56%), problemas gastrointestinales (50,7%) y trastornos psicopatológicos, especialmente la depresión.

Una vez estratificado por edad, en los pacientes mayores de 50 años fueron significativamente más frecuentes las enfermedades oftalmológicas, trastornos musculoesqueléticos como la artrosis, y trastornos neurológicos como la demencia o convulsiones. Los adultos menores de 30 años presentaban un perfil clínico diferente, con una mayor prevalencia de enfermedades cardíacas, enfermedad celíaca o subluxación atlantoaxial (**Tabla 1**).

Respecto al género, se observó una mayor prevalencia de *hallux valgus* entre las mujeres (9/70 versus 1/74 hombres;  $p < 0,01$ ), y una mayor proporción de la amigdalotomía en los hombres (19/74 vs 6/70 mujeres,  $p < 0,01$ ), sin encontrarse otras diferencias relevantes en el análisis de subgrupos estratificados en el género<sup>4</sup>.

Así, el perfil clínico presentado por los adultos con SD refleja un proceso de envejecimiento de inicio temprano, que aparece varias décadas más tarde en la población general, destacando entre los problemas más frecuentes las cataratas y la demencia, alcanzando esta última una prevalencia global de hasta el 13,3%, con una edad media de aparición a los 54 años<sup>7</sup>.

Por otro lado, la distribución de los factores de riesgo cardiovascular clásicos es también característica, de modo que a pesar de la alta prevalencia de sobrepeso / obesidad basado en el índice de masa corporal (IMC) en todos los grupos de edad, la prevalencia de otros factores de riesgo es sorprendentemente baja en toda la literatura publicada<sup>4</sup>.

Tabla 1. Principales comorbilidades clínicas de adultos con síndrome de Down

<b>Características clínicas</b>	<b>Total (n=144)</b>	<b>&lt;30 años</b>	<b>&gt;50 años</b>	<b>P</b>
<b>Oftalmológicos</b>	117 (81%)	39 (72%)	21 (91%)	0.054
Cataratas	45 (31%)	8 (15%)	14 (61%)	<0.001
Queratocono	10 (7%)	0	4 (17%)	<0.05
Trastornos de refracción	97 (67%)	36 (67%)	14(61%)	NS
<b>Piel</b>	86 (60%)	35 (65%)		NS
Dermatitis seborreica	32 (22%)	11 (20%)	10(43%)	NS
Foliculitis recurrente	25 (17%)	12 (22%)	5 (22%) 1 (4%)	NS
<b>Tiroides</b>	81 (56%)	26 (48%)		NS
Hipotiroidismo	75 (52%)	23 (43%)	14(61%)	NS
Hipertiroidismo	6 (4%)	3 (6%)	14(61%) 0	NS
<b>Enfermedad cardiaca congénita</b>	45 (31%)	27 (50%)	3 (13%)	<0.01
Corrección quirúrgica	29 (20%)	21 (39%)	0	<0.001
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	58 (40%)	17 (31%)	12	NS
Depresión	37 (26%)	10 (18%)	(52%)	NS
Agresividad	15 (10%)	4 (7%)	9 (39%) 3 (13%)	NS
<b>Trastornos neurológicos</b>	18 (12.5%)	1 (2%)	12 (52%)	<0.001
Demencia	14 (10%)	0	11 (48%)	<0.001
Convulsiones	11 (8%)	1 (2%)	6 (26%)	<0.001
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	73 (50.7%)	40 (74%)	10 (43%)	<0.05
Estreñimiento	48 (33%)	16 (30%)	8 (35%)	NS
Reflujo gastroesofágico	20 (14%)	7 (13%)	2 (9%)	NS
Infección crónica VHB	7 (5%)	0	2 (9%)	NS
Enfermedad celiaca	11 (8%)	7 (13%)	1 (4%)	NS
<b>Trastornos musculoesquelético</b>	25 (17%)	10 (18%)	7 (30%)	NS
Artrosis	5 (3%)	0	2 (9%)	NS
Hallux valgus	10 (7%)	1 (2%)	4 (17%)	NS
Subluxación atlantoaxial	7 (5%)	6 (11%)	0	0.056
<b>Trastornos Otorrinolaringológicas</b>	53 (37%)	19 (35%)	8 (35%)	NS
Tapones recurrentes	27 (19%)	6 (11%)	5 (22%)	NS
Otitis media aguda recurrente	19 (13%)	12 (22%)	1 (4%)	NS
Amigdalectomía	25 (17%)	15 (28%)	0	<0.05

## **1.2. RIESGO CARDIOVASCULAR EN SÍNDROME DE DOWN**

### **1.2.1. EPIDEMIOLOGÍA**

La enfermedad cardiovascular aterosclerótica se mantiene como la primera causa de morbimortalidad en el mundo. Su prevalencia aumenta no solo con la edad sino también con la presencia de múltiples factores de riesgo concomitantes, como hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipidemia, obesidad y sedentarismo<sup>8</sup>.

El enfoque tradicional dedicado a la investigación clínica de la enfermedad mediante el análisis del grado de significación obstructiva de las lesiones arteriales a través de la historia sintomática, la aplicación de test funcionales como la ergometría, perfusión miocárdica y ecoestrés, y estudios anatómicos como la angiografía; ha resultado ser un diagnóstico tardío de una enfermedad ya avanzada<sup>9</sup>.

La identificación y tratamiento de los factores de riesgo también ha sido insuficiente, ignorando la detección de su etapa subclínica asintomática y de alto riesgo, no siendo válida para definir estrategias de riesgo cardiovascular.

El 20-30% de pacientes con aterosclerosis severa no presentan factores de riesgo, y el 80% de los eventos cardiovasculares mayores se originan a partir de placas ateroscleróticas sin significación obstructiva<sup>10</sup>.

La aterosclerosis debe ser considerada una enfermedad crónica, inflamatoria e inmunomediada. Comienza temprano en la vida y es progresiva, de modo que afecta todo el sistema arterial observándose simultáneamente sectores sanos y otros con lesiones en distintas etapas evolutivas. La velocidad de progresión es impredecible y difiere sustancialmente de un individuo a otro.

Por estas características su diagnóstico precoz en la fase subclínica debe ser considerado imprescindible para modificar la evolución de la enfermedad y disminuir el riesgo cardiovascular. Es fundamental para ello incorporar el concepto que “la arteria es la gran protagonista de la enfermedad”<sup>10</sup>. Es necesario su evaluación directa a través de un

análisis morfoestructural y funcional mediante procedimientos no invasivos, reproducibles, de bajo costo y de aplicación en la población más joven. La detección de la enfermedad subclínica y la precocidad con que se haga si definirá un marco seguro para evaluar el riesgo cardiovascular real individual<sup>9</sup>.

Sabemos que la enfermedad aterosclerótica está estrechamente relacionada con el envejecimiento de la población y con múltiples factores de riesgo vascular entre los que destaca la hipertensión arterial (HTA)<sup>11</sup>. Sin embargo, la relación entre envejecimiento, HTA y eventos cardiovasculares no se cumple en todas las poblaciones de pacientes.

Gracias al aumento en la esperanza de vida en las últimas décadas de los adultos con SD se ha podido observar que éstos presentan un perfil de riesgo cardiovascular diferente al de la población general<sup>4</sup>.

Si bien es conocida la alta prevalencia de sobrepeso / obesidad en todos los grupos de edad y una mayor dislipemia conforme avanza la edad correspondiente a un mayor sedentarismo<sup>12</sup>; y aunque pueden parecer fenotípicamente predisuestos, los adultos con SD no tienen una mayor prevalencia de síndrome metabólico. Ni siquiera un uso más regular de medicamentos predisponentes a trastornos metabólicos, como los inhibidores selectivos de la receptación de serotonina o neurolépticos, suponen un aumento de síndrome metabólico en esta población<sup>13</sup>.

Añadido, la prevalencia de HTA y de eventos cardiovasculares ateroscleróticos, a excepción de los relacionados con el síndrome de "Moya-Moya" es prácticamente anecdótica en la literatura, considerándose a la trisomía 21 como un modelo libre de aterogénesis<sup>14</sup>.

En 2015, Sobey y colaboradores<sup>15</sup> realizaron el primer estudio poblacional sobre el riesgo de eventos cardiovasculares en personas con SD. Se trataba de un estudio de cohortes emparejado donde recogieron datos de 4081 personas hospitalizadas con SD y 16324 hospitalizadas sin SD entre los años 1993-2010.

Para formar la cohorte de comparación, por cada ingreso SD, recogieron 4 personas no SD de la misma edad, seleccionadas al azar de entre todas las hospitalizaciones. Compararon el riesgo de eventos cardiovasculares incidentes entre los pacientes

hospitalizados con y sin SD, ajustando por sexo y factores de riesgo vascular.

Simplificaron el riesgo cardiovascular en varias variables. La primera el riesgo de ictus cardioembólico, basada en la presencia de la enfermedad cardíaca congénita, arritmia cardíaca o hipertensión pulmonar. La segunda el riesgo vascular aterosclerótico, que comprendía los factores de riesgo vascular tradicionales como la hipertensión, la diabetes mellitus, el tabaquismo y la apnea del sueño.

Por último, una variable global del riesgo cardiovascular que combinaba las dos anteriores y la enfermedad de Moyamoya (diagnosticada tan solo en pacientes con SD en un 0,1%).

Encontraron que una mayor proporción de pacientes con SD tenía mayor riesgo cardioembólico, un 25,7% frente a 1,8% en no SD; mientras que el riesgo aterosclerótico fue ligeramente menor en el SD (14,5% vs 18,4%).

Entre los adultos con SD < 50 años había una mayor prevalencia de la diabetes mellitus (DM), HTA y la apnea del sueño ( $p < 0,001$ ), sin embargo, esta prevalencia se hacía significativamente menor en los > 50 años.

En pacientes con SD < 18 años de edad existía una discreta mayor prevalencia de factores de riesgo aterosclerótico tradicionales (excepto fumar), explicado por la mayor frecuencia de anomalías cardiovasculares, como el canal común artrioventricular, comunicación interauricular e interventricular, foramen ovale y conducto arterioso persistente.

Esto se invertía entre los >18 años, reflejando la mayor acumulación de dicho riesgo en la población general.

Durante el período de estudio de 17 años, del total de los pacientes con SD, un 2,2% sufrieron eventos cerebrovasculares, comparado con un 0,8% sin SD; con una frecuencia del 41% para los isquémicos, un 28% para los hemorrágicos, un 45% de tipo no especificado, y un 19% para los isquémicos transitorios (AIT).

La asociación entre SD y el accidente cerebrovascular isquémico parecía ser explicado en gran medida por el riesgo cardioembólico, ya que dicha asociación se atenuaba considerablemente al ajustarse por el riesgo cardioembólico (RR 1,93), lo que sugiere una influencia mediadora, y se reforzaba con el ajuste por el riesgo aterosclerótico (RR 4,19).

Podríamos explicar esto por el mayor diagnóstico en SD de enfermedad cardíaca congénita, arritmias cardíacas y la conocida hipertensión pulmonar asociada, así como,

diversos procedimientos realizados en dichos pacientes, circulación extracorpórea, cirugía cardíaca o cateterismos que pueden propiciar condiciones que representan alto riesgo cardioembólico con el consiguiente mayor riesgo futuro de accidente cerebrovascular.

Por otro lado, el mayor riesgo de accidentes cerebrovasculares hemorrágicos puede tener varias explicaciones. En primer lugar, los infartos cardioembólicos pueden sufrir una transformación hemorrágica, y ser mal clasificados como accidente cerebrovascular hemorrágico. Alternativamente, los pacientes con enfermedades congénitas del corazón y arritmias suelen recibir anticoagulación, suponiendo un factor de riesgo adicional para la hemorragia.

Así, los pacientes con SD se asociaron con un mayor riesgo de cualquier evento cerebrovascular incidente (RR 2,70; IC del 95%) en todos los grupos de edad, y especialmente entre las mujeres (RR 3.31).

La media de edad del primer episodio cerebrovascular fue de 41,8 años (DE 22,8) en aquellos con SD y de 57,1 años (DE 17,9) en los no SD.

Respecto a los episodios coronarios, un 1,3% de pacientes con SD sufrieron infarto agudo de miocardio y/o angina de pecho, respecto a un 1,8% de personas sin SD. SD se asoció con un menor riesgo de cualquier evento coronario en los hombres, independiente del perfil de factores de riesgo vascular, viéndose fortalecido hasta un 40-70% de reducción de riesgo tras ajustar por el riesgo cardiovascular global.

Esto era compatible con los hallazgos post mortem que mostraban un menor número de lesiones ateroscleróticas en los vasos coronarios de los pacientes con SD, sin encontrarse explicación para ello.

De este modo, Sobey y colaboradores no aclaraban las causas de la discrepancia entre un aumento de factores predisponentes de riesgo cardiovascular, tales como la obesidad, el sedentarismo y/o dislipemia recogidas en pacientes con SD; con la ausencia de daño vascular aterosclerótica subclínica o clínica.

Por su parte, Real de Asua y colaboradores<sup>4</sup> confirmaron en su estudio que la mayoría de los sujetos eran obesos o con sobrepeso, con un IMC promedio de  $29,2 \pm 6,4$  kg/m<sup>2</sup> y que la dislipemia era más común en los adultos mayores, afectando al 21% de los

mayores de 50 ( $p < 0,05$ ); sin embargo el resto de factores de riesgo como tensión arterial y frecuencia cardiaca era bajo (**Tabla 2**).

**Tabla 2. Distribución de factores de riesgo cardiovascular en una población adulta con síndrome de Down**

<b>Factor de riesgo</b>	<b>Total (N = 144)</b>	<b>&lt;30 años (n=54)</b>	<b>&gt;50 año (n=23)</b>	<b>P</b>
<b>Peso (kg)</b>	65 ± 14	62 ± 13	60 ± 12	< 0.001
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	29.2 ± 6.4	27.4 ± 6.5	28.7 ± 6.8	< 0.01
<b>Hipertensión arterial</b>	0	-	-	-
<b>TA Sistólica (mmHg)</b>	104 ± 13	107 ± 10	98 ± 11	NS
<b>TA Diastólica (mmHg)</b>	63 ± 16	65 ± 6	64 ± 14	< 0.01
<b>Frecuencia cardiaca (lpm)</b>	67 ± 12	68 ± 12	64 ± 9	NS
<b>Hª Familiar de Enfermedad Cardiovascular</b>	12 (8%)	3 (6%)	1 (4%)	NS
<b>Síndrome Metabólico</b>	7 (5%)	2 (4%)	2 (9%)	NS
<b>Dislipemia</b>	14 (10%)	1 (2%)	5 (21%)	< 0.05
<b>Diabetes Mellitus</b>	2 (1%)	1 (2%)	1 (4%)	NS
<b>Hiperuricemia</b>	3 (2%)	1 (2%)	0	NS
<b>Tabaco/Alcohol</b>	0	-	-	-

Así, los pacientes con SD han sido propuestos como un modelo clínico libre de arterosclerosis, sin haberse encontrado aún una explicación biológica para ello ni para la influencia de los diferentes factores de riesgo cardiovascular que postulan a esta población como poseedores de una posible protección cardiovascular<sup>4,14,15</sup>.

## 1.2.2. MEDIDAS DEL RIESGO SUBCLÍNICO

### A. ESPESOR INTIMA-MEDIA CARDOTÍDEO

La disfunción endotelial comienza cuando el endotelio se expone a una variedad de

factores de riesgo que pueden provocarle injuria. Si el factor de riesgo persiste, se lesiona la pared vascular y se pone en marcha el desarrollo de placas ateromatosas vulnerables con riesgo de ruptura y producción de eventos cardiovasculares o cerebrovasculares<sup>16</sup>.

La probabilidad de identificar y modificar los factores de riesgo y revertir así la injuria es incierta ya que aproximadamente el 40% de los sujetos con enfermedad arterial coronaria tienen presión arterial y niveles de colesterol normales pudiendo permanecer asintomáticos durante toda la vida<sup>17</sup>.

Los factores de riesgo, si bien importantes desde el punto de vista etiológico, no pueden ser considerados el método de *screening* de enfermedad cardiovascular en una población sana con individuos asintomáticos, razón por la cual es deseable contar con métodos no invasivos para identificar pacientes de riesgo con aterosclerosis subclínica. Estos marcadores proporcionarían mediciones reproducibles y seguras para estimar la extensión y progresión de la enfermedad<sup>17</sup>.

El ultrasonido es una herramienta segura, no invasiva y de costo accesible, para medir el espesor íntima-media carotídeo (EIM). Existen diversas posibilidades de obtener y sistematizar la información del árbol vascular, siendo un punto controvertido cual de los distintos protocolos valora mejor el EIM<sup>16</sup>.

El EIM de la carótida común es marcador y predictor de algunos de los factores de riesgo cardiovascular; sin embargo tras numerosos estudios el EIM combinado de los tres segmentos anatómicos (arteria carótida común, bifurcación y arteria carótida interna) se ha considerado como el marcador y predictor más eficaz, y el método más completo para evaluar el desarrollo subclínico de la aterosclerosis carotídea<sup>18,19</sup>. Este resulta de 12 mediciones del espesor de las paredes cercana (anatómicamente anterior) y lejana (anatómicamente posterior) de los tres principales segmentos de las arterias carótidas extracraneales mencionados, tanto del lado derecho como del izquierdo, determinando el valor promedio de cada segmento en ambos lados.

El EIM ha mostrado asociación con la prevalencia y el diagnóstico de enfermedad cardiovascular en la población general, dada su correlación positiva con los factores de

riesgo cardiovascular clásicos (como edad, sexo, HTA, dislipidemia, obesidad, síndrome metabólico, tabaquismo y diabetes) y emergentes (factores sociales y ambientales, incluidos estrés, ansiedad y depresión)<sup>16</sup>. A su vez también se ha relacionado al EIM con la hiperhomocisteinemia, los factores procoagulantes como el inhibidor-1 del factor activador del plasminógeno, el fibrinógeno y la proteína C reactiva de alta sensibilidad.

Los valores normales del EIM están influidos por la edad y el sexo. El rango de corte que clásicamente define el valor de EIM como normal suele oscilar en adultos entre 0,4 y 1,0 mm; con una progresión anual de 0,01 a 0,02 mm; y un aumento con la edad desde  $0,53 \pm 0,03$  mm a los 14 años hasta  $0,77 \pm 0,12$  mm a los 70 años.

En caso de hipercolesterolemia familiar el aumento del EIM combinado es mayor, desde  $0,55 \pm 0,05$  mm a los 14 años hasta  $0,86 \pm 0,18$  mm a los 50 años. Aunque como medida predictiva de eventos cardiovasculares, el umbral se podría situar en 1 mm, algunos autores proponen disminuir esa medida.

Iglesias del Sol y colaboradores<sup>20</sup>, describen en 2002 que el EIM combinado se puede considerar como un marcador de riesgo precoz para eventos cardiovasculares si es mayor de 0,89 mm; y un marcador de accidente cerebrovascular si es mayor de 0,865 mm<sup>21</sup>.

En relación con el sexo, el EIM combinado presenta valores menores en las mujeres que en los hombres. En el Muscatine Study<sup>22</sup> el EIM combinado promedio máximo fue de  $0,79 \pm 0,12$  mm para los hombres y  $0,72 \pm 0,10$  mm para las mujeres.

Respecto al EIM de la carótida común encontramos datos discordantes en la literatura. En un estudio prospectivo basado en población general de hombres de edad avanzada (edad media  $78 \pm 4$ ), se demostró una asociación entre el número total de placas carotídeas y mortalidad cardiovascular. Esta asociación mantuvo su poder predictivo independiente pronóstico, en contraste con el EIM que no fue predictor de mortalidad cardiovascular<sup>23</sup>.

Sin embargo, disponemos de diferentes estudios epidemiológicos que informan de la utilidad del EIM combinado (EIMC). El Cardiovascular Health Study<sup>24</sup> demostró que el

EIMC se asociaba de manera más robusta con la incidencia de enfermedad arterial coronaria en adultos que el EIM de la carótida interna y el de la carótida común. En la misma línea, el Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIC)<sup>25,26</sup> cuantificó el aumento de EIM combinado en las diferentes comorbilidades cardiovasculares. Los pacientes que tenían antecedentes cardiovasculares tenían una elevación media de EIM combinado de un 8%. Los pacientes con un infarto agudo de miocardio (IAM) tenían un 10% más de EIM combinado, un 6% más los que presentaban angina, y un 19% más en enfermedad vascular periférica (EVP). Además, se demostró la capacidad predictiva a largo plazo del EIM combinado en el desarrollo de accidentes cerebrovasculares y de IAM.

Tomando estos datos en conjunto, podemos decir que, en población general, el EIM combinado permite un diagnóstico precoz de la aterosclerosis subclínica, de la enfermedad arterial coronaria y de la enfermedad vascular cerebral en pacientes asintomáticos sin eventos previos. Proporciona información sobre la prevalencia y extensión de la enfermedad, y es un marcador pronóstico al manifestar los cambios de la pared arterial. Adquiere además un papel importante en el control de la progresión, estabilización y regresión de la enfermedad aterosclerótica tras medicación hipolipemiente, antihipertensiva y de otros factores de riesgo coronario. Se trata pues de un predictor independiente de enfermedad cardiovascular, vascular periférica y cerebrovascular.

Respecto al SD, Draheim y colaboradores<sup>27</sup> evaluaron en 2010 el espesor de la intima media de la carótida común izquierda en 52 adultos con SD y en 52 adultos de edad, género y raza similar sin SD. Encontraron que los adultos con SD poseían un EIM más bajo ( $0,43 \pm 0,07$  frente a  $0,48 \pm 0,09$  mm,  $p < 0,001$ ), aunque mayor grasa corporal total ( $37.8 \pm 10.2\%$  vs  $32.4 \pm 11.2\%$ ,  $p < 0.002$ ) que los controles.

El sexo masculino ( $p < 0.001$ ) y la actividad física ( $p = 0.020$ ) se identificaron como predictores de EIM para adultos con SD.

En resumen, estos datos apoyan la hipótesis de que los adultos con SD podrían estar protegidos contra la aterosclerosis a pesar de la grasa corporal total elevada y los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular elevados, poseyendo un modelo único de aterogénesis con ausencia de daño vascular subclínico.

## **B. VELOCIDAD DE ONDA DE PULSO**

Las grandes arterias moderan el incremento sistólico de presión y mantienen un nivel suficiente diastólico para una correcta perfusión miocárdica. Su elasticidad natural se pierde con la edad y con la aparición de ciertas patologías y/o factores de riesgo cardiovascular.

Las arterias rígidas determinan elevados niveles de presión sistólica y bajas cifras de presión diastólica, lo que se traduce en elevadas presiones de pulso.

De este modo, la rigidez arterial se considera como un marcador biológico cada vez más importante en la valoración del riesgo cardiovascular y en la detección de enfermedad vascular incipiente, siendo un marcador temprano de cambios en la estructura arterial o lesiones ateroscleróticas asintomáticas. Ha demostrado además en diferentes estudios ser un factor predictor independiente de mortalidad cardiovascular en población general, en ancianos, en hipertensos, en diabéticos y en pacientes con insuficiencia renal crónica estadios 1-4<sup>28</sup>. Encontramos numerosas condiciones asociadas con este aumento de la rigidez arterial (**Tabla 3**)<sup>29</sup>.

Tabla 3. Condiciones asociadas con aumento de la rigidez arterial

<b>Condiciones fisiológicas</b> Envejecimiento Menopausia
<b>Condiciones familiares</b> Hª familiar HTA Hª familiar DM Hª familiar IAM Polimorfismos genéticos
<b>Exposición a factores de riesgo cardiovascular</b> Tabaquismo Obesidad HTA DM DL Resistencia a la insulina Tolerancia a la glucosa alterada Síndrome metabólico Hiperhomocisteinemia Proteína C reactiva elevada
<b>Enfermedades cardiovasculares</b> Enfermedad arterial coronaria Insuficiencia cardíaca Enfermedad arterial periférica
<b>Enfermedades no cardiovasculares</b> IRC Enfermedades autoinmunes Síndrome de Marfan Deterioro cognitivo Preeclamsia Hipotiroidismo
<b>Otros</b> Inactividad física Bajo peso al nacer Restricción de crecimiento intrauterino Déficit de vitamina D Estrés oxidativo Trastornos del ritmo Apnea obstructiva del sueño

Las guías europeas de la Sociedades de Hipertensión arterial y Cardiología (2007-2009) postulan la valoración de la rigidez arterial, junto con el espesor de la íntima media carotídea y el índice tobillo/brazo como marcadores de estado vascular<sup>30</sup>.

Actualmente existen múltiples métodos de evaluación de rigidez arterial (**Tabla 4**). Los más usados, los no-invasivos, están basados en medidas locales, regionales o sistémicas.

Tabla 4. Métodos de valoración de la rigidez arterial

<b>No Invasivos</b>	<b>1. Regionales: Velocidad de onda del pulso</b>
	-Mecanotransductores -Tonometría - Echotracking - Eco-doppler - Resonancia magnética
	<b>2. Locales:</b> - Echotracking - Ecografía - Resonancia magnética
	<b>3. Sistémicos: análisis según modelos matemáticos</b>
<b>Invasivos</b>	<b>Cateterización aortica (arteriografía)</b>

La medida directa de la rigidez local generalmente se realiza mediante sistemas de “*echotracking*”, es decir, midiendo in situ las diferencias de diámetro arterial durante el paso de la onda de flujo.

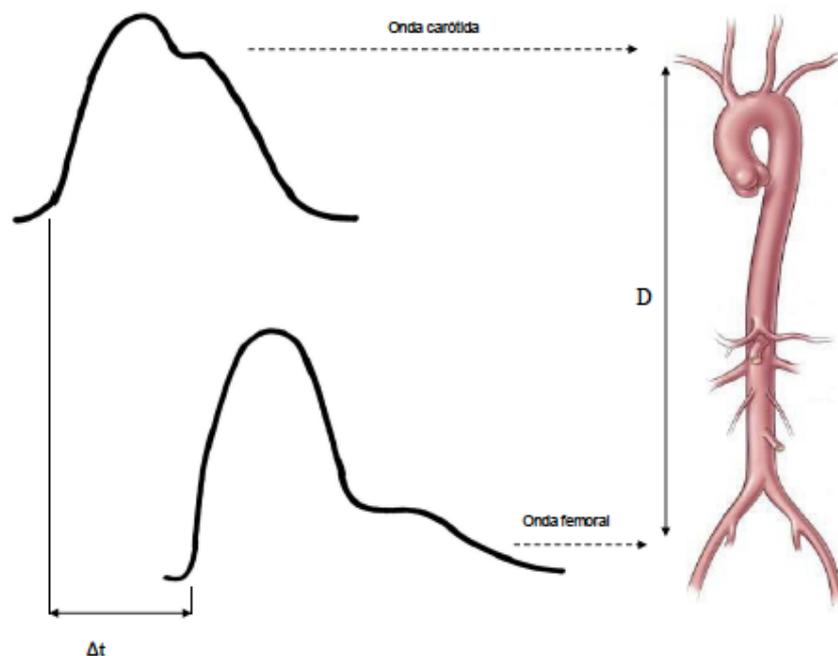
Por su parte, la medida regional más utilizada en la literatura es la velocidad de onda de pulso aórtica (VOP), específicamente desde el arco aórtico o carótida común a la arteria femoral común. Esta es una medida simple, no-invasiva, robusta y reproducible, demostrándose en varios estudios epidemiológicos su valor predictivo independiente para eventos cardiovasculares, considerándose el “*gold-standard*” de la medida de rigidez arterial<sup>31</sup>.

En 1775, Euler consideró que la propagación de la onda de presión arterial tiene una velocidad finita y desarrolló una fórmula para calcularla. En el siglo XIX, Moens y Korteweg modificaron la fórmula, y relacionaron la velocidad de la onda de pulso con el módulo de elasticidad arterial, el espesor y diámetro parietal y la densidad de la sangre<sup>32</sup>. La onda de pulso generada en el ventrículo izquierdo se va retrasando a medida que se transmite a través del árbol arterial. El registro simultáneo de la presión

en distintos puntos arteriales refleja un desfase temporal entre las ondas, que es progresivo proporcionalmente al alejamiento de los puntos hacia la periferia.

Así, el método convencional para obtener la velocidad de la onda del pulso consiste en medir el retardo de la onda de presión transmitida entre dos puntos separados por una distancia conocida. De esta manera, se conoce el tiempo que necesita la onda del pulso para recorrer un trayecto arterial determinado, resultando su velocidad. Se realiza dividiendo la distancia entre los dos puntos de la arteria (del punto carotideo al punto femoral) entre el llamado tiempo de tránsito (el tiempo que tarda la onda de pulso en recorrerlos). Entonces  $VOP = D \text{ (metros)} / \Delta t \text{ (segundos)}$ <sup>33</sup> (**Figura 1**).

**Figura 1. Determinación de la velocidad de onda del pulso**



La distancia es un parámetro fijo, pero el tiempo de tránsito tiene cierta variabilidad producto de diversos factores como el ritmo o la conducción cardiaca, por lo que en la mayoría de los métodos se calcula la media de varias determinaciones de tiempo.

La VOP carótida-femoral es habitualmente captada de forma directa sobre la propia arteria de interés, por transductores de presión o por tonometría arterial de aplanamiento (por ejemplo, SphygmoCor® y Complior System®)<sup>29</sup>. Estos métodos que tienen una gran fiabilidad, precisan sin embargo de una tediosa curva de aprendizaje, un dilatado tiempo de exploración, y un aparataje y software específicos; lo que supone en ciertos casos y a pesar de la experiencia del explorador, una dificultad a la hora de registrar ondas de pulso de calidad<sup>31</sup>. Esto unido a la limitación técnica y/o anatómica en algunos enfermos ha llevado a la búsqueda de otros métodos de medición de la VOP más rápidos y con maquinaria más versátil, como la ecografía doppler.

En la literatura encontramos diversos estudios, como el ABC study<sup>34</sup> o el de Sutton-Tyrrell<sup>35</sup>, en los que se ha utilizado el ecodoppler para medir la VOP aórtica, partiendo de que la onda de pulso corresponde a la onda de flujo en el doppler espectral.

Existe también estudios que han comparado la VOP medida por el método de presión mecánica y la VOP estimada por ecografía<sup>31</sup>, demostrando que ésta puede ser usada para medir la VOP aórtica de una manera fiable (CCI superior a 0'9) y reproducible. Sin embargo, estos estudios se han realizado sobre un número de pacientes limitado, sin llegarse a generalizar su uso como “*gold standard*”.

En los últimos años, ha habido un gran interés en determinar los efectos del envejecimiento en la estructura del sistema vascular. En la población general, está bien establecido que el envejecimiento se traduce en la dilatación y aumento progresivo de la rigidez de las arterias grandes, siendo un predictor independiente de la velocidad de onda de pulso<sup>36</sup>. La edad y la hipertensión arterial son los determinantes más importantes de este envejecimiento vascular. La hipertensión acelera éste debido al descenso de la liberación de óxido nítrico endotelial, la hiperplasia del músculo liso arterial y el aumento de la síntesis de colágeno, llevando a alteraciones en la composición de la pared arterial con la consecuente disminución de la distensibilidad funcional de las arterias y un mayor estrés en la pared arterial<sup>37,32</sup>.

Otros factores como el IMC y factores hemodinámicos (principalmente la frecuencia cardíaca (FC) ), también han sido también propuestos en la influencia de los cambios funcionales y/ o estructurales de las arterias<sup>37</sup>.

La frecuencia cardíaca elevada se ha asociado con una VOP más alta y baja distensión arterial, considerándose un buen predictor de morbilidad cardiovascular<sup>38</sup>; no obstante, existen estudios que han demostrado que los efectos nocivos del estrés mecánico en las capas íntimas de las arterias se pueden ver compensados con la reducción de la frecuencia cardíaca<sup>39</sup>.

Sin embargo, apenas existe información sobre el estado de las arterias en personas con SD. Éstas presentan características de envejecimiento acelerado, por lo que podría presuponerse un deterioro estructural y funcional temprano de las arterias grandes<sup>15</sup>. Rodrigues y colaboradores realizaron un estudio en 2011 con el propósito de determinar mediante la medida de la VOP femoral, si las personas con SD mostraban cambios en la distensibilidad arterial<sup>37</sup>. Encontraron que la VOP carotideo-femoral en estos individuos fue significativamente menor que en el grupo de control, aunque tras el ajuste por la presión arterial sistólica, la significación estadística desaparecía. Este hallazgo confirma la importancia de la presión arterial como un determinante de la rigidez arterial, y de la presión arterial sistólica como un predictor independiente de la velocidad de la onda del pulso.

Las personas con SD muestran valores más bajos de presión arterial que las personas sin trisomía 21, traduciéndose en un impacto menor en el endotelio vascular y en un descenso del recambio celular con un desgaste inferior de los telómeros vasculares, contribuyendo a un envejecimiento más lento del sistema. Así, a pesar del envejecimiento prematuro descrito en otros órganos en personas con SD<sup>36</sup>, esto no ocurre en los vasos arteriales, pudiendo especularse que la hipotensión sea una de los responsables de esto; traduciéndose en que las personas con SD no tienen mayor rigidez arterial que las personas de la misma edad y sexo sin trisomía 21<sup>37</sup>.

### **1.2.3. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL RIESGO CARDIOVASCULAR EN DOWN**

#### **A. OBESIDAD Y DISLIPEMIA**

La tasa de incidencia de sobrepeso ha aumentado en las últimas tres décadas no solo en los países desarrollados, sino también en las naciones de ingresos medios<sup>40</sup>, con una alta prevalencia en todos los grupos de edad.

El desarrollo de la obesidad está estrechamente relacionado con varios factores que incluyen el determinante genético, el entorno vital y la nutrición. Trastornos genéticos, incluido el síndrome de Down, síndrome de Prader-Willi o el síndrome de Bardet-Biedl, son factores de riesgo conocidos de obesidad infantil. Así mismo, la elevada ingesta de calorías y reducción de la actividad física durante la infancia y la adolescencia, han acelerado la adiposidad<sup>5</sup>.

La obesidad, especialmente la obesidad abdominal (medida por la circunferencia de la cintura) y el estrés oxidativo son considerados como la primera etapa en el desarrollo del síndrome metabólico (definido como obesidad abdominal, hipertensión, dislipidemia e hiperglucemia), desempeñando un papel central en su patogénesis<sup>41</sup>.

Clásicamente, los primeros estudios sobre adultos con SD presentaban a éstos con mayor prevalencia de obesidad y dislipemia, centrándose exclusivamente en la evaluación del IMC; así como investigaciones recientes revelan un perfil lipídico más aterogénico en SD<sup>42</sup>.

Sin embargo, pese a la mayor prevalencia de sobrepeso y obesidad, nunca se ha observado una mayor frecuencia de síndrome metabólico, daño aterosclerótico subclínico o de los eventos cardiovasculares derivados<sup>27,37,42</sup>.

Así, con la hipótesis de que los adultos con SD debían tener un perfil diferente al del resto de la población, que no condujese al desarrollo de trastornos metabólicos, Real de Asua y colaboradores<sup>42</sup> realizaron un estudio transversal en 49 pacientes con SD

seleccionados consecutivamente y 49 controles sanos. Se basaba en describir las diferencias antropométricas en los pacientes con trastornos relacionados con el peso y estudiar la influencia de la obesidad abdominal en la prevalencia de los trastornos metabólicos. Recogieron datos epidemiológicos (edad y sexo), antropométricos (IMC, y ratio cintura-altura, RHO), condiciones clínicas, y datos de laboratorio (glucosa en ayunas, insulina, hemoglobina glicosilada, creatinina, hormonas tiroideas y perfil lipídico) que compararon entre ambos grupos (**Tabla 5**).

**Tabla 5. Características clínicas y antropométricas de pacientes Down y sus controles**

<b>Característica clínicas</b>	<b>Down</b>	<b>Control</b>	<b>p</b>
<b>Edad (años)</b>	36 ± 11	42 ± 13	<0.01
<b>Sexo (% varones)</b>	57%	39%	<0.05
<b>Peso (kg)</b>	65 ± 10	69 ± 13	NS
<b>Altura (cm)</b>	151 ± 8	167 ± 10	<0.001
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	28 ± 4	24 ± 4	<0.001
Normopeso	26%	62%	
Sobrepeso	37%	24%	
Obesidad	37%	14%	
<b>Circunferencia de cintura (cm)</b>	93 ± 12	90 ± 12	NS
Obesidad abdominal	35%	35%	NS
<b>Ratio cintura-altura (RHO)</b>	0.62 0.09	0.54 0.08	<0.001
RHO patológico	90%	71%	<0.05
<b>Grasa corporal total (%)</b>	26 ± 10	29 ± 8	NS
<b>Hipotiroidismo</b>	65%	16%	<0.001

Los adultos con SD presentaban una estatura significativamente menor que la población general, por lo que el RHO se prefiere al cociente cintura-cadera en la evaluación de la obesidad abdominal en esta población; siendo también considerado en algunos estudios superior para el diagnóstico de la obesidad abdominal en la población general<sup>43,44</sup>. RHO se calculó con 0,5 como un valor de corte diagnóstico de obesidad abdominal<sup>43</sup>.

La prevalencia de sobrepeso, obesidad y obesidad abdominal (calculada con RHO) fue mayor en los adultos con SD que en los controles; presentando nueve de cada diez

obesidad abdominal (según RHO), y más de dos tercios sobrepeso u obesidad según IMC. Además, aquellos con mayor obesidad abdominal mostraron mayores índices de resistencia a la insulina que sus pares no obesos.

Los valores de colesterol total, triglicéridos y fracciones de colesterol fueron similares entre los grupos.

Veintiocho sujetos cumplieron los criterios de diagnóstico para dislipemia (17 adultos con SD (33%) frente a 11 controles (22%)); y 13 fueron diagnosticados con síndrome metabólico (cinco adultos con SD (10%) frente a ocho controles (17%); p no significativa para ambas comparaciones).

El porcentaje total de grasa corporal medido por bioimpedancia eléctrica (BIA) fue similar entre los grupos, con una pobre correlación con el diagnóstico de obesidad abdominal, cuya subestimación podría explicarse por la distinta distribución corporal de los adultos con SD (estatura y extremidades más cortas y menor masa grasa en los miembros superiores)<sup>45</sup>.

En cuanto a la función tiroidea, el hipotiroidismo fue más frecuente en adultos con SD, pero los niveles de TSH no se relacionaron con mayor resistencia a la insulina en el análisis multivariante, por lo que se descartó que jugasen un papel importante. Todos los adultos con SD diagnosticados de glucemia alterada en ayunas, resistencia a la insulina, diabetes mellitus y/o síndrome metabólico estaban en el grupo de obesidad abdominal.

Se observó tan solo una prevalencia del 10% de síndrome metabólico entre los adultos con SD en el grupo de obesidad abdominal, en contraste con un 23% en los adultos no Down obesos. No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas, probablemente debido al pequeño tamaño de la muestra en el análisis de subgrupos.

Estos hallazgos plantean una serie de preguntas que clásicamente los distintos estudios han intentado aclarar: si los adultos con SD tienen una mayor prevalencia de trastornos relacionados con el peso, un perfil lipídico más aterogénico y un mayor índice de resistencia a la insulina, ¿por qué no presentan mayor síndrome metabólico y eventos cardiovasculares derivados?, ¿qué mecanismos les ayudan a prevenir el desarrollo del daño vascular subclínico?

Una explicación plausible es el equilibrio leptina/adiponectina que se establece en adultos con SD, como explicaron Adelekan y colaboradores<sup>46</sup> y Corsi y colaboradores<sup>47</sup>. La adiponectina es una adipocitocina secretada por los adipocitos que protege contra el desarrollo de DM, la HTA, la inflamación y las enfermedades vasculares ateroscleróticas. Esta se reduce en individuos con acumulación de grasa visceral<sup>48</sup>, sin embargo, se ha descrito que los adultos con SD sintetizan mayores niveles de adiponectina con la edad.

Por su parte, la leptina es un péptido sintetizado por los adipocitos, asociado con síndrome metabólico, DM, obesidad, proteína C reactiva e HTA<sup>49</sup>, postulándose que podría activar el sistema nervioso simpático y elevar la presión arterial e incluso aumentar el riesgo de HTA<sup>50</sup>. Así, las concentraciones altas de leptina se han relacionado con el desarrollo de enfermedad cardiovascular<sup>51</sup>; disminuyendo éstas en el SD, dándose un peculiar equilibrio que parece ejercer un efecto beneficioso sobre el metabolismo del tejido adiposo y la función endotelial<sup>47</sup>. Las razones de esto sólo se han explorado marginalmente en la literatura, sin conocerse la causa clara.

## **B. HIPERTENSIÓN ARTERIAL**

La hipertensión arterial, definida como valores de presión arterial sistólica (PAS)  $\geq 140$  mmHg o de presión arterial diastólica (PAD)  $\geq 90$  mmHg<sup>52</sup>, es un factor de riesgo "determinante" en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. En España se estima que el 42,6% de la población adulta tiene hipertensión, con una prevalencia mundial alrededor de un 30-45%, siendo esta comparable en todo el mundo, independientemente del nivel de renta del país<sup>53</sup>.

Sin embargo, en los distintos estudios recogidos en la literatura, la prevalencia de la HTA en la población con SD se ha descrito como anecdótica<sup>37</sup>. Real de Asua<sup>42</sup> describió en su estudio en 2014 que los valores de tensión arterial eran sustancialmente menores en adultos con SD y obesidad abdominal que en los controles con obesidad abdominal (PAS 112 vs. 129 mmHg; PAD 70 vs 80 mmHg; con  $p < 0,001$  para ambas

comparaciones), no presentando ninguno de los adultos con SD HTA (frente a seis controles que sí).

Recientemente, Roy-Vallejo y colaboradores han publicado<sup>54</sup> un estudio descriptivo realizado en 26 adultos con SD que vuelve a confirmar el paradigma vigente de normotensión en población de adultos con SD a pesar de una elevada prevalencia de trastornos de peso y sedentarismo. En él estudian la presión arterial y FC medidas con una toma en consulta y monitorización ambulatoria de presión arterial (MAPA), así como el estado hemodinámico (inotropismo, vasoactividad, cronotropismo y volemia) evaluado mediante bioimpedancia torácica por latido cardiaco (Hemodynamic and oxygen transport management system, HOTMAN®).

Encuentran que el perfil hemodinámico predominante se compone de normotensión (media de PA en consulta de 109/69±11/9 mmHg, y media de PA por MAPA de 105/67 ±11 mmHg) con ningún paciente con criterios de HTA, FC media de 60±12 lpm; hipocronotropismo, resistencias vasculares normales o disminuidas y estado de hipervolemia.

Ante esto, postulan que la alteración primaria del estado hemodinámico de los pacientes con SD parece ser el hipocronotropismo, en consonancia con trabajos previos, que ya apuntaban a la hipótesis de una hipoactividad simpática por una modulación autonómica alterada en esta población<sup>55</sup>; lo cual también explicaría la mayor prevalencia de síncope neuromediados que éstos sufren. En este contexto de hipocronotropismo describen la hipervolemia como un mecanismo compensatorio de esta alteración primaria, siendo también esperable que las resistencias vasculares aumentasen para intentar mantener el tono vascular. Sin embargo, en el estudio realizado, éstas se encuentran inapropiadamente normales o bajas en el 85% de los individuos<sup>54</sup>, sospechándose que otro de los mecanismos principales que subyacen a la ausencia de HTA está en relación directa con el sistema renina angiotensina (RAS).

Datos indirectos de modelos celulares apuntan a que RCAN1, un gen localizado en el cromosoma 21, regula los efectos de Angiotensina II disminuyendo la hipertrofia cardiaca dependiente de esta molécula. A su vez, otro trabajo reciente de Patel y colaboradores<sup>56</sup> demostró que las personas con SD tienen menor inervación simpática

de algunos órganos, y que dicha alteración está mediada también por RCAN1, cuyos productos provocarían una inhibición del factor de crecimiento neural (NGF).

Del mismo modo, el gen DYRK1A, también sobreexpresado en el SD, se ha relacionado recientemente con una disminución de los niveles de neprilisina en los fibroblastos de personas con SD<sup>57</sup>. La neprilisina es una metaloproteinasa responsable del catabolismo de los péptidos endógenos vasoactivos y de los péptidos natriuréticos como la bradiquinina y la adrenomodulina. La inactivación o disminución de la neprilisina resulta en el aumento de los niveles de estas sustancias que limitan la sobreactivación neurohumoral, la retención del sodio y el remodelamiento cardiaco maladaptativo<sup>58</sup>.

Actualmente no existen estudios que evalúen de manera sistemática el funcionamiento del RAS en la población con SD, pero dado que es posible que la sobreexpresión de RCAN1 y DYRK1A tenga influencia directa en la regulación del RAS, la caracterización molecular diferencial de este eje en las personas con SD frente a población sin SD podría ser un paso determinante para clarificar los mecanismos que subyacen a su protección cardiovascular<sup>54</sup>.

Las personas con SD tienen bajos niveles de aptitud cardiovascular relacionados con una función autonómica cardiovascular alterada que se ha evidenciado en respuesta a estímulos simpático-excitadores<sup>59</sup>. Esto también explica una FC y/o presión arterial reducidas ante estímulos adrenérgicos, exhibiendo una escasa respuesta de catecolaminas por ejemplo a ejercicios aeróbicos de alta intensidad<sup>59</sup>.

En un estudio realizado por Agiovlasis<sup>55</sup> se objetivó que las personas con SD mostraban un menor aumento en la modulación simpática en respuesta a la inclinación vertical pasiva (actividad simpático-estimuladora donde el componente del sistema nervioso central está minimizado), lo cual puede estar parcialmente mediado por un cambio menor en la sensibilidad barorrefleja.

## C. ACIDO ÚRICO

### C.1. FUNCIONES DEL ACIDO ÚRICO

El ácido úrico (AU) es el producto final del metabolismo de las purinas en humanos. Su excreción se realiza por vía renal (aproximadamente el 70% de la producción diaria) y por las heces.

Las observaciones clínicas han demostrado la estrecha asociación entre niveles elevados de ácido úrico y el desarrollo de hipertensión en niños y adultos; así como una fuerte asociación con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y trastornos metabólicos, incluyendo enfermedad de la arteria coronaria, insuficiencia renal, síndrome metabólico, obesidad y diabetes tipo 2<sup>60,61</sup>.

Respecto a la HTA, la hiperuricemia crónica estimula el sistema renina angiotensina e inhibe la liberación de óxido nítrico (NO) endotelial, contribuyendo a la vasoconstricción renal con el consecuente aumento de la presión arterial. A su vez, la vasoconstricción renal persistente puede contribuir a la arterioesclerosis<sup>62</sup>.

Varios estudios epidemiológicos realizados en la población general demuestran que un nivel elevado de AU predice el desarrollo de HTA, así como niveles elevados de AU se observan en un 25-60% de pacientes con hipertensión esencial no tratados y casi en un 90% de pacientes adolescentes con HTA de diagnóstico reciente<sup>62</sup>.

Respecto a la insuficiencia renal, la hiperuricemia a largo plazo produce cambios hemodinámicos e histológicos a nivel renal que pueden conducir al desarrollo de enfermedad renal crónica (ERC) de novo no relacionada con el depósito de cristales de urato, o a acelerar la progresión de una nefropatía existente. En un estudio en ratas en el que se generó hiperuricemia mediante la administración de ácido oxónico, un inhibidor de la uricasa; en 5 de 6 ratas nefrectomizadas se observó un aumento de la presión arterial con vasoconstricción de la arteriola aferente, vasoconstricción cortical con descenso de la tasa de filtración glomerular e hipertensión intraglomerular con desarrollo posterior de glomeruloesclerosis y fibrosis túbulo-intersticial<sup>63</sup>.

Por otro lado, el AU puede inducir crecimiento de los cardiomiocitos y fibrosis intersticial cardiaca, lo cual se corrobora en un trabajo realizado en Japón, en el que los pacientes con mayores niveles de AU tuvieron mayor prevalencia de hipertrofia ventricular izquierda<sup>64</sup>.

Sabemos pues que existe una estrecha asociación entre niveles elevados de AU y el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, pudiendo ser el reflejo de un aumento en la actividad de la enzima xantina oxidoreductasa (XOR), la cual produce dos moles de anión superóxido por cada mol de AU generado. Este puede ser el metabolito fundamental de la disfunción endotelial, de afectar la biodisponibilidad del NO en personas con bajos niveles de defensa antioxidante, y de generar un contexto de estrés oxidativo que se manifiesta a nivel sistémico con el incremento de la oxidación de múltiples biomoléculas<sup>65</sup>.

Sin embargo, por otro lado, también se ha postulado que el AU tiene actividad antioxidante, existiendo cierta controversia en el verdadero rol del ácido úrico, no estando claro su papel protector o perjudicial<sup>66</sup>.

El AU es el antioxidante no enzimático más importante del cuerpo humano, con un espectro de acción amplio, siendo capaz de atrapar radicales libres, proteger a la LDL de la oxidación por iones de cobre, e inhibiendo otras especies reactivas derivadas del oxígeno y del nitrógeno como el peroxinitrito, lipoperoxidos y el dióxido de nitrógeno entre otros<sup>67</sup>.

De igual forma, el AU es capaz de contribuir a mantener los niveles de NO y la función endotelial al prevenir la degradación de la enzima superóxido dismutasa extracelular, enzima que juega un papel fundamental en el mantenimiento de la función vascular y endotelial<sup>68</sup>.

Durante el estrés oxidativo agudo y la isquemia, los niveles de AU se incrementan en diversos órganos y en la íntima vascular como un mecanismo compensatorio que confiere protección contra la actividad aumentada de los radicales libres en dichas condiciones. En un trabajo publicado por Waring y colaboradores<sup>66</sup> se recoge que la elevación temprana de AU durante o rápidamente después de un ictus isquémico agudo, podría conferir una significativa protección contra el déficit neurológico.

Así mismo, la administración exógena de AU en modelos de isquemia experimental in vitro e in vivo y en modelos de daño inflamatorio del sistema nervioso central realizados en ratas, ha demostrado un efecto neuroprotector, asociado tanto a su acción antioxidante como a la reducción de la excitotoxicidad por glutamato<sup>69</sup>. Además, en el modelo de isquemia tromboembólica, es capaz de reducir el volumen de lesión, el grado de déficit neurológico, el daño oxidativo y la infiltración por neutrófilos<sup>70</sup>.

Con esto se demuestra que el AU posee efecto antioxidante en las enfermedades cardiovasculares, envejecimiento y cáncer; siendo el sistema nervioso central uno de los órganos donde mayores efectos tiene, particularmente en patologías como esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson y enfermedad cerebrovascular<sup>65,66,70</sup>.

A pesar de estas funciones antioxidantes, existen ciertos componentes comunes del medio químico en el organismo que pueden afectar la habilidad antioxidante del AU, como lo es, la presencia del ácido ascórbico en el plasma o la presencia del bicarbonato<sup>71</sup>. Así, estudios en células “in vitro” han demostrado que el AU puede ser pro-oxidante, dependiendo del microambiente químico donde se encuentre.

Existen pues evidencias importantes sobre las características antioxidantes del AU, sin embargo, no debe descartarse que este posea de igual forma acción pro-oxidante, dependiendo su actividad de un fino equilibrio entre el resto de sustancias anti o pro-oxidantes del plasma. Actualmente no existe una explicación sencilla para la función protectora o nociva del AU, siendo evidente que son necesarias más investigaciones que profundicen sobre este tema.

### **C.2. HIPERURICEMIA EN SINDROME DE DOWN**

La prevalencia de la hiperuricemia ha aumentado concomitantemente con la mayor incidencia de obesidad, especialmente en países desarrollados, pudiendo atribuirse al aumento de la ingesta de fructosa en el endulzado de alimentos y bebidas<sup>5</sup>.

Varias investigaciones clínicas han objetivado una mayor prevalencia de hiperuricemia en niños y adultos con SD en comparación con la población sana. Niegawa y

colaboradores realizaron un estudio en 102 niños japoneses con SD<sup>5</sup>, encontrando que la prevalencia de hiperuricemia era de hasta el 23,5%, siendo significativamente mayor en varones (32,3% en niños frente a 10% en niñas,  $p=0,0097$ ) y aumentando de forma significativa con la edad.

En población general, el nivel de AU, que es bajo durante el período neonatal, aumenta con la edad durante la infancia hasta los 12 años aproximadamente donde los niveles son estables y similares entre niños y niñas. Durante la adolescencia temprana, sin embargo, los niveles de AU en los niños aumentan, persistiendo esta tendencia en la edad adulta<sup>72</sup>. Estudios clínicos sobre la terapia de reemplazo hormonal en personas transexuales han demostrado que las hormonas sexuales (estrógenos y testosterona), pueden aumentar el nivel de AU alterando la expresión de transportadores del mismo en los tubos renales.

Respecto al SD, el estudio de Niegawa<sup>5</sup> reveló que el AU en niños fue significativamente más alto que en las niñas, con una correlación positiva entre los niveles del mismo y los niveles de sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEA-S) ( $p<0.0001$ ), que están aumentados en los niños. La prevalencia de hiperuricemia también fue mayor en niños que en niñas (32 y 10%, respectivamente).

Aunque el mecanismo exacto de hiperuricemia en el SD aún no se ha determinado, hay evidencia de que el aumento de la actividad de algunas enzimas metabolizadoras de purinas que se encuentran tanto en los eritrocitos como en los linfocitos, puede contribuir al aumento de la degradación de las purinas y a la hiperuricemia en esta población. Así mismo, el aumento de la actividad de adenosina desaminasa y nucleósido fosforilasa puede estar relacionado con la disfunción inmunológica característica del SD<sup>73</sup>.

Además, Manna C y colaboradores<sup>74</sup> evaluaron el hierro no unido a proteínas (NPBI) en plasma y en eritrocitos de pacientes con SD y de controles de la misma edad, así como el panel de hierro en suero y los niveles de ácido úrico; objetivando un aumento de NPBI en SD que se correlacionaba con un aumento de ferritina sérica y ácido úrico.

Garlet evaluó el estado antioxidante y los biomarcadores de estrés oxidativo en niños y adolescentes con SD<sup>75</sup>. Encontró un estado pro-oxidante sistémico evidenciado por el aumento de la actividad de algunas enzimas antioxidantes importantes, y niveles de AU elevados en plasma, probablemente como una compensación antioxidante relacionada con el desequilibrio redox en individuos con SD.

Sabemos pues que existe una estrecha asociación entre niveles elevados de AU y el desarrollo de enfermedades cardiovasculares como la hipertensión. Sin embargo, por otro lado, también se ha postulado que el AU tiene actividad antioxidante, lo cual podría compensar el estrés oxidativo incesante al que está expuesta la población con SD<sup>75</sup>.

### D. OTROS

Las **hormonas tiroideas** juegan un papel crítico en el crecimiento y desarrollo de tejidos, en la diferenciación y metabolismo celular, y especialmente en el mantenimiento de la homeostasis energética<sup>76</sup>.

Durante la detección neonatal el hipotiroidismo congénito se encuentra con más frecuencia en pacientes con SD que el esperado en la población general; y desde la etapa neonatal hasta la adolescencia, la aparición de hipotiroidismo es mayor que la de hipertiroidismo.

El hipotiroidismo subclínico se define como niveles de hormona estimulante de tiroides (TSH) por encima del límite superior del rango de referencia, con niveles normales de tiroxina (T4) y sin manifestaciones clínicas de hipotiroidismo. La prevalencia de éste en niños con SD es de aproximadamente el 30% (frente a un 2% en la población pediátrica general<sup>77</sup>), recomendándose la medición anual de TSH hasta la edad adulta temprana<sup>5</sup>.

Desde el nacimiento hasta la adolescencia, los niveles de hormonas tiroideas disminuyen con la edad<sup>78</sup>, de modo que la prevalencia de hipotiroidismo subclínico aumenta hasta un 10% en la población adulta general, y hasta un 26% en ancianos<sup>77</sup>. La reducción edad-dependiente de las hormonas tiroideas sugiere una menor demanda de hormonas tiroideas durante la infancia<sup>78</sup>.

El estudio de Niegawa<sup>5</sup> confirmó esta mayor prevalencia de hipotiroidismo subclínico en niños con SD (aproximadamente del 20%), sin encontrar diferencias de sexo y con una relación inversamente proporcional entre los niveles de TSH y T4, y la edad ( $p=0.0001$  y  $p=0.004$ , respectivamente).

En el estudio de Real de Asua<sup>42</sup> realizado en adultos con SD, el hipotiroidismo también fue más frecuente, suponiendo un 65% de la muestra, frente a un 16% en adultos no Down. Los niveles promedio de TSH fueron similares entre los grupos (2,8-3,3 vs 1,3-2,6 mU/L;  $p$  no significativa).

Este hipotiroidismo se atribuye a la desregulación del eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo; sin embargo, el uso del tratamiento con levotiroxina para los niños con hipotiroidismo subclínico es actualmente controvertido<sup>5</sup>.

Alternativamente, los pacientes con SD también tienen una mayor incidencia de enfermedades autoinmunes con un mayor riesgo de desarrollo de enfermedades tiroideas autoinmunes; con una prevalencia del 13-34% de anticuerpos tiroideos, que además aumenta con la edad.

Definimos la **resistencia a la insulina** como la capacidad disminuida de la insulina de llevar a cabo sus funciones fisiológicas normales, con una menor captación de glucosa y reducción en la síntesis de glucógeno. Inicialmente, la resistencia a insulina genera mecanismos compensatorios, de forma que durante un período de tiempo la hipersecreción de insulina mantiene los valores de glucemia dentro de la normalidad. Esta situación aumenta progresivamente hasta que las células beta del páncreas no son capaces de mantener esta hipersecreción y empiezan a deteriorarse, generándose un estado de hiperglucemia con aumento del riesgo de prediabetes y diabetes tipo 2<sup>79</sup>. La etiología no está claramente establecida, pero se sabe que existe un determinante genético poligénico sobre el que actuarían otros factores como la dieta, el estilo de vida, la edad, el síndrome de ovario poliquístico y el aumento del tejido adiposo (con la mayor producción de citoquinas proinflamatorias que conlleva)<sup>79</sup>.

La detección precoz de la resistencia a la insulina pasaría por el análisis de los valores de insulinemia, bien en ayunas para calcular el índice de resistencia medido por el

modelo homeostasis (model assessment, HOMA), o bien, en curvas de tolerancia a glucosa para detectar la hiperinsulinemia<sup>80</sup>.

Encontramos varios trabajos publicados donde se ha estudiado la resistencia a la insulina en el SD, jugando ésta, junto con la obesidad, un papel central en la patogénesis del síndrome metabólico. Real de Asua<sup>13</sup> describió una relación significativa entre la obesidad abdominal y la resistencia a la insulina en adultos con SD, de modo los adultos Down con obesidad abdominal mostraban mayores índices de resistencia a la insulina que sus pares no obesos. Además, los índices HOMA fueron significativamente más altos en adultos con SD que en sus controles ( $3,4 \pm 2,7$  frente a  $2,2 \pm 1,0$ ,  $p < 0,05$ ) traduciéndose en un diagnóstico más frecuente de resistencia a la insulina en adultos con SD (2,6% frente a 3,9% en adultos no Down).

## **1.3. ENFERMEDAD RENAL EN SÍNDROME DE DOWN**

### **1.3.1. MEDIDA DEL FILTRADO GLOMERULAR**

La Enfermedad renal crónica (ERC) definida según las últimas guías KDIGO como la presencia de alteraciones en la estructura o función renal (bien directamente a través de biopsia, o bien indirectamente por la presencia de microalbuminuria, proteinuria, anormalidades en el sedimento urinario, hallazgos anormales en estudios de imagen o  $FG < 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) durante al menos tres meses, y con implicaciones para la salud, es actualmente un problema de salud pública importante<sup>81</sup>.

Una revisión sistemática basada en estudios poblacionales de países desarrollados, describió una prevalencia media de 7,2% (individuos mayores de 30 años); y según los datos del estudio EPIRCE (Estudio Epidemiológico de la Insuficiencia Renal en España) afecta aproximadamente al 10% de la población adulta española y a más del 20% de los mayores de 60 años<sup>82</sup>.

Los criterios que establecen el diagnóstico de ERC son los denominados marcadores de daño renal directos (inulina, DTPA, EDTA, iodotalamato), el aclaramiento de creatinina (ClCr), y el cálculo del filtrado glomerular (FG).

Es conocido que los métodos directos son los más precisos, siendo considerados los marcadores exógenos, como el aclaramiento de inulina o isótopos radioactivos, el *gold estándar*<sup>83</sup>. Sin embargo, estos resultan técnicamente difíciles de realizar y de alto coste, lo que los hace aún inviables en la práctica clínica rutinaria.

El ClCr calculado a través de la eliminación de creatinina en orina de 24 h es uno de los test más difundidos. Sin embargo, sabemos que éste sobrestima el FG, ya que la excreción de creatinina no depende exclusivamente del filtrado glomerular, sino también de la secreción tubular, que varía del 5 al 20% de la excreción total, y que podría elevarse hasta el 30% en estadios finales de la enfermedad como mecanismo compensador cuando el FG disminuye<sup>84</sup>; así como el potencial error en la recogida de orina de 24 h que se intensifica en personas mayores.

Actualmente lo más empleado en investigación y en la práctica clínica son las fórmulas para el cálculo del FG a partir de la creatinina sérica; junto a variables analíticas, demográficas y/o antropométricas. La determinación de la creatinina se realizará mediante una prueba específica con trazabilidad adecuada a los estándares internacionales de referencia y con la mínima desviación respecto al método de referencia de espectrometría de masas por dilución isotópica<sup>85</sup>.

De las formulas desarrolladas, las más utilizadas son el MDRD (1999) en su formato simplificado (4 variables) o completo (6 variables), y la ecuación de CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) desarrollada en 2009<sup>86</sup>, que ha demostrado mejores resultados en cuanto a exactitud y precisión, así como mayor capacidad de predicción del desarrollo de las enfermedades cardiovasculares<sup>87</sup>; siendo actualmente la recomendada por las guías. De la primera fórmula descrita en 1976, propuesta por Cockcroft y Gault, se conoce que es menos precisa en pacientes mayores de 65 años o con pesos extremos (**Tabla 6**).

Sabemos, sin embargo, que las cifras de creatinina no se elevan en plasma hasta que el FG desciende por debajo del 50% del valor normal, teniendo escasa sensibilidad para detectar cambios de filtrado glomerular en etapas iniciales de la enfermedad; así como sus concentraciones séricas están sujetas a variaciones de edad, peso, sexo, composición corporal, ejercicio físico y otros factores externos, sobretodo fármacos.

Es por ello que en los últimos años se han propuesto nuevos marcadores endógenos para evitar las limitaciones derivadas de los exógenos y aumentar la precisión de la medición de creatinina. La cistatina C (CsC) es el más aceptado, con una estimación del FG a través de distintas ecuaciones desarrolladas en base a ella; de entre las más usadas destaca la fórmula de Hoek (derivada de la cistatina C), y la basada en cistatina C sérica, edad y sexo desarrollada en 2012<sup>88</sup> (**Tabla 6**).

**Tabla 6. Fórmulas para calcular el filtrado glomerular**

#### **Basadas en la creatinina sérica**

##### **Fórmula de Cockcroft- Gault (ml/min):**

CG:  $140 - \text{edad (años)} \times \text{peso (Kg)} \times (0.85 \text{ en mujer}) / 72 \times \text{Creatinina sérica (mg/dl)}$

##### **Fórmula de MDRD abreviada (MDRD-4) (ml/min /1,73m2):**

FG estimado =  $186 \times (\text{creatinina})^{-1,154} \times (\text{edad})^{-0,203} \times (0,742 \text{ si mujer}) \times (1,210 \text{ si raza negra})$

##### **Fórmula MDRD-6 (ml/min):**

$175 \times (\text{Creat s})^{-0,999} \times (\text{Edad})^{-0,176} \times (\text{BUN})^{-0,170} \times (\text{alb})^{0,318} \times 0,762 \text{ (mujer)}$

#### **Basadas en la cistatina**

##### **Fórmula de Hoek**

$\text{FG} = -4,32 + 80,35 \times 1/\text{cistatina C}$

La CsC es una proteína de 13 kDa de peso molecular no glicosilada producida por todas las células nucleadas que se libera al plasma a velocidad constante, independientemente de la raza, masa muscular y el nivel de hidratación<sup>84</sup>.

Respecto a la edad y el sexo, existe publicado un amplio rango de valores de referencia, cuyas diferencias se deben fundamentalmente al método de medida, tipo de anticuerpo, calibrador y población seleccionada<sup>89</sup> (**Tabla 7**).

En recién nacidos la concentración sérica de CsC se encuentra elevada debido al grado de inmadurez de las nefronas en cuanto a su capacidad de filtración glomerular, la cual disminuye progresivamente alcanzando los valores de adulto en el primer año de vida. Así mismo, los mayores de 60 años presentan también concentraciones más elevadas, aunque esto se corresponde en gran parte con la reducción del filtrado glomerular propio de la edad<sup>90</sup>. Así, a pesar de encontrar en la literatura valores de referencia ligeramente diferentes según la edad y el sexo, la mayoría de los autores recomiendan utilizar rangos de referencia para edades comprendidas entre 1-50 años, y estratificados por edad en menores de 1 año y en mayores de 50<sup>89</sup>.

**Tabla 7. Valores de referencia de Cistatina C.**

*\*Tomado de Fernández García M et al.<sup>89</sup>*

Tabla 5 Valores de referencia de cistatina C.				
Método	N.º de individuos	Edad (años)	Rango de referencia (mg/L)	Ref.
PENIA	246	4-19	0,58-0,92	45
	216	H 20-59	0,54-0,94	
	172	M 20-59	0,48-0,82	
	92	H y M >60	0,63-1,03	
PENIA	398	60-79	0,93-2,68	52
		>80	1,07-3,35	
PENIA	258	19-49	0,53-0,92	50
	51	50-67	0,58-1,02	
PETIA	58	Prematuros	1,34-2,57	53
	50	Neonatos	1,36-2,23	
	65	<1 año	0,75-1,87	
	72	1-3	0,68-1,60	
	162	3-16	0,51-1,31	
PETIA	258	1-18	0,7-1,38	54
PETIA	242	20-50	0,70-1,21	51
		>50	0,84-1,55	
PETIA	270	20-65	0,54-1,21	55
EIA	33	24 - 63 H	1,53-2,75	46
	33	19 - 61 M	1,27-2,29	

H: hombres; M: mujeres; PENIA: *particle-enhanced nephelometric immunoassay*; PETIA: *particle-enhanced turbidimetric immunoassay*; Ref: referencia.

La CsC circula en plasma sin unión a proteínas, y debido a su tamaño y naturaleza catiónica, se filtra libremente por el glomérulo. Una vez en la luz tubular, la CsC es reabsorbida y catabolizada completamente por las células tubulares proximales; de forma que, en condiciones normales, no se reincorpora al flujo sanguíneo ni es secretada por las células tubulares, no siendo detectable en la orina.

Así, el aumento de CsC en orina refleja el descenso de la reabsorción a nivel del túbulo proximal, apareciendo en orina a las 12-24 h del daño renal. Por su parte la CsC

plasmática se correlaciona principalmente con el FG, con mayor sensibilidad para detectar reducciones leves del FG, y siendo un marcador más precoz y preciso de insuficiencia renal<sup>84</sup>.

Numerosos estudios han puesto de manifiesto la utilidad de la CsC como marcador ideal de función renal, y la relación existente entre los valores de esta y el incremento del riesgo cardiovascular y renal<sup>90,91</sup>.

Vega y colaboradores<sup>92</sup> demostraron en un estudio transversal realizado en 2013, en 129 pacientes en todas las etapas de la ERC, que esta no solo era el mejor método para detectar IRC en las primeras etapas, sino también en toda la progresión de la enfermedad, y para vincular la ERC con eventos cardiovasculares y mortalidad.

Recientemente, Kabasawa<sup>93</sup> estudió de forma prospectiva la asociación entre los valores de FG obtenidos usando varias ecuaciones (versión japonesa de la ecuación MDRD basada en la creatinina sérica, ecuación de colaboración epidemiológica de ERC, CKD-EPI; y ecuación basada en cistatina C sérica); y la mortalidad por todas las causas durante un período de observación de 12 años en una población basada en la comunidad japonesa. Reveló que la estimación basada en CsC mostraba valores menores de FG que el resto; así como fue la única que se asoció de forma significativa con la mortalidad por todas las causas.

Por otro lado, López Gómez y colaboradores<sup>90</sup> realizaron un estudio para valorar el daño precoz vascular y renal mediante la cuantificación de CsC en pacientes de riesgo (con factores de riesgo cardiovascular como hipertensión esencial, diabetes e hiperlipemia), comparado con un grupo control. En primer lugar, objetivaron que en el grupo control los valores de CsC no aumentaban con la edad, pero si lo hacía en el grupo de riesgo; sugiriendo que el aumento de CsC, más que dependiente de la edad, es dependiente del tiempo de evolución de la patología, teniendo en cuenta que es a partir de los 50 años cuando comienza la disminución del FG dependiente de la edad (aproximadamente 12 ml/min por década). En los grupos de riesgo, los valores de CsC aumentaban al disminuir el FG, así como la CsC sérica estaba elevada en un 27,6% con respecto a los valores obtenidos en personas sanas en pacientes con un  $FG > 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; y hasta en un 51,7% en pacientes con  $FG$  60-90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Concluían que la CsC podía mejorar la detección del daño vascular y renal temprano, permitiendo adoptar medidas precoces para su control.

Actualmente la principal limitación de la CsC es la falta de estandarización, ya que ésta se puede determinar mediante inmuno nefelometría e inmuno turbidimetría, técnicas para el análisis de proteínas que como se ha visto varían considerablemente, lo que la hace difícil de reproducir. A su vez, se ve limitada por su alto coste (1,000 veces más caro que la determinación de creatinina), y por las situaciones que pueden afectar al análisis de la misma, como la diabetes, la obesidad, la disfunción tiroidea (con un descenso de niveles en el hipotiroidismo y un ascenso en el hipertiroidismo), el hábito tabáquico, las grandes dosis de corticosteroides, la hipertrigliceridemia, la hiperbilirrubinemia o el factor reumatoide. Además, la CsC se comporta como biomarcador de inflamación, correlacionándose con la proteína C Reactiva<sup>90</sup>. Todo esto hace que su uso generalizado en la práctica clínica no esté aun recomendado.

### **1.3.2. EPIDEMIOLOGÍA DEL DOWN Y RIÑÓN**

A pesar de la amplia afectación del SD en los distintos órganos, parece ser, por lo recogido en la literatura hasta ahora, que la patología renal es escasa; aunque tan solo disponemos de informes de casos esporádicos y una única revisión en la literatura<sup>94</sup>.

En 1960, Berg<sup>95</sup> describió los primeros casos de SD con malformaciones renales y urológicas. Desde entonces se han descrito gran variedad de anomalías: estenosis pieloureteral, reflujo vesicoureteral, hipoplasia renal, uropatía obstructiva, válvulas de uretra posterior, algún caso aislado de dilatación de pelvis renal asintomática y ectopia renal izquierda.

Con una incidencia actual estimada entre del 3,5 al 21,4%, algunos autores sugieren que ésta es lo suficientemente alta como para fomentar la detección sistemática mediante ecografía, y si esta resultase patológica, continuar el estudio con un cistouretrograma<sup>94</sup>.

Respecto a la enfermedad glomerular, algunos autores han descrito una glomerulopatía específica asociada con SD mediante estudios de autopsia. Estos reportaban hallazgos histológicos "típicos" que incluían microquistes glomerulares, dilatación tubular y glomérulos inmaduros. Lo y colaboradores<sup>96</sup> recogieron en 1998 que la dilatación

quística del espacio de Bowman fue más frecuente que en la población general, siendo estos resultados más comunes después de la primera década de la vida. Algunas glomerulopatías adquiridas también han sido descritas en pacientes con SD, incluyendo glomerulonefritis membranoproliferativa, glomerulopatía inmunotactoide, glomeruloesclerosis focal y segmentaria, amiloidosis y síndrome hemolítico urémico.

Málaga y colaboradores publicaron en 2005<sup>97</sup> un estudio transversal realizado con la mayor población de pacientes jóvenes con SD; 69 pacientes de 12 meses a 24 años de edad, estudiados específicamente para la enfermedad renal. Los hallazgos incluyeron tres casos de anomalías en la micción, tres casos de proteinuria leve y dos de hematuria microscópica como el único indicio posible de glomerulopatía, pero todos ellos con filtrado glomerular normal. Un caso de hipertensión no asociado a obesidad, y cuatro de hipercalciuria asintomática, todos ellos sin hallazgos ecográficos. La hiperuricemia e hiperuricosuria fueron los hallazgos más frecuentes en la población, con ocho casos de hiperuricemia sin gota (11.6%) y dieciocho de hiperuricosuria (24.2%); sin desarrollo de gota en ninguno de los pacientes.

Ecográficamente solo se encontraron anomalías radiológicas menores en cinco pacientes (7,3%): hipertrofia vesical en un varón con hematuria microscópica, hiperecogenicidad medular como el único hallazgo en un caso de hipercalciuria, un riñón ectópico, y un riñón pequeño asociado a ectasia renal en un paciente con polaquiuria y enuresis nocturna.

Aunque es conocido el alto riesgo de los pacientes con SD para las infecciones, no se encontró mayor incidencia de infecciones del tracto urinario en comparación con la población general.

Respecto a la IRC, el FG (estimado por la fórmula Schwartz en niñas y niños menores de 14 años, y por el método de Cockcroft en pacientes adultos), se determinó en 66 pacientes, de los cuales tres (4,5%) tuvieron FG <70ml/min/1.73m<sup>2</sup>, no presentando ninguno de ellos síntomas clínicos ni alteraciones en la ecografía renal, sin una etiología clara de la insuficiencia renal.

Previamente ya otro estudio<sup>98</sup> había concluido que los pacientes con SD no tienen mayor incidencia de anomalías renales ni de IR (definiéndose también el FG según criterios de Cockcroft y Schwartz). Sin embargo, no existen estudios que describan específicamente el grado de deterioro de función renal, ya que a nivel vascular

esperaríamos encontrar cierta protección por lo previamente comentado, pero desconocemos si el envejecimiento del parénquima renal está también acelerado como en otros tejidos.

Por otra parte, sabemos que los pacientes con SD poseen una singular distribución corporal, con mayor masa grasa (aunque poco aterogénica), mayor obesidad, y menor masa muscular. Dado que la creatinina sérica tiene una relación directa con la masa muscular, ésta no sería el mejor marcador de función renal, precisando un ajuste en la estimación de filtrado glomerular o bien el uso de otros marcadores.

## **1.4. METABOLISMO MINERAL EN** **SÍNDROME DE DOWN**

### **1.4.1. FGF23 Y KLOTHO: EJE RIÑÓN-VASO-HUESO**

El SD es la enfermedad genética más común que afecta el desarrollo motor. Debido a sus defectos genéticos y al estilo de vida sedentario, es lógico asumir que las personas con SD tienen una densidad mineral ósea (DMO) significativamente menor que la población general, con un aumento del riesgo de osteoporosis y fracturas óseas.

El aumento de esperanza de vida de esta población ha supuesto un creciente interés en el estudio de la DMO; estimar a qué edad comienza a ocurrir dicha diferencia, y así intentar una intervención temprana para controlar el potencial problema mineral del hueso y retrasar la aparición de osteoporosis.

J Wu y colaboradores<sup>99</sup>, realizaron en el 2013 un pequeño estudio con 11 niños preadolescentes entre 7 y 10 años de edad con SD, y 11 niños preadolescentes de la misma edad sin SD. Para la evaluación del contenido mineral del hueso (CMO) y la DMO utilizaron la Densitometría ósea (DXA), que es el método más comúnmente utilizado, debido a la alta precisión y exactitud que ofrece en un corto tiempo de

exploración y con bajas dosis de radiación<sup>100</sup>. El principal hallazgo fue que los niños preadolescentes con SD tenían una CMO y una DMO más bajos en la pelvis que aquellos sin SD. Sin embargo, estas diferencias no se observaron en columna lumbar, brazos, piernas y el resto de cuerpo (a excepción de cabeza). Estos resultados indicaban que las diferencias en los distintos segmentos óseos entre personas con y sin SD no ocurren a la vez durante el crecimiento, siendo la pelvis la primera en afectarse en los sujetos con SD, sin mostrarse alteraciones en la columna lumbar ni el resto del cuerpo hasta después de la adolescencia<sup>101</sup>. Esta información podría ser beneficiosa para ayudar a diseñar un programa de intervención temprana dirigida a los niños con SD, que mejorase el metabolismo mineral óseo antes de la pubertad y retrasase la aparición de la osteoporosis común ya en los adultos jóvenes.

La enfermedad mineral ósea (EMO) es un término amplio que incluye las alteraciones séricas del calcio (Ca), fósforo (P), vitamina D, hormona paratiroidea (PTH), y anomalías en el crecimiento y en la mineralización ósea<sup>102</sup>.

En los últimos tiempos se han identificado nuevos factores y hormonas como Klotho y factor de crecimiento de fibroblastos-23 (FGF-23) que interactúan con la vitamina D y con la PTH en el manejo renal del calcio y fósforo, considerándose actualmente marcadores precoces del desarrollo de la EMO. Ésta ha sido asociada con mayor mortalidad, principalmente por su vinculación con la calcificación vascular y el incremento de eventos cardiovasculares que conlleva.

El FGF-23, también llamado Fosfatona, es una proteína producida principalmente por los osteocitos y osteoblastos (aunque también ha sido descrito en tiroides, paratiroides, intestino, hígado, cerebro, corazón, músculo esquelético, glándulas salivales y glándula mamaria).

Los FGF se dividen en siete subfamilias filogenéticas, cada una de ellas compuesta por tres grupos. En general, la mayoría de los FGF con función paracrina requieren de la presencia de heparin sulfato y glucosaminoglicanos para permitir una señal de transducción y ejercer roles en crecimiento tumoral, desarrollo embrionario, angiogénesis y cicatrización de heridas.

Sin embargo, la familia FGF-19 que incluye al FGF-19, FGF-21 y FGF-23, tiene una afinidad reducida por heparin sulfato, limitando su permanencia en la matriz extracelular y que tengan por tanto una función endocrina; reduciendo la capacidad de interacción entre los FGF y sus receptores (FGFR). Es por ello que en la subfamilia FGF-19 la activación de los FGFR requiere de un cofactor<sup>102</sup>.

FGF-23 fue identificado por Yamashita en el año 2000, pero no fue hasta el año 2004 cuando se estableció su importancia en el control del metabolismo mineral óseo (MMO) tras encontrarse que en pacientes con raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante (ADHR) existía una mutación en el gen del FGF-23 que otorgaba resistencia para su proteólisis, haciendo que sus funciones permaneciesen activas llevando al desarrollo de dicha enfermedad. Adicionalmente, se aisló FGF-23 en tumores que ocasionaban hipofosfatemia y, consecuentemente, osteomalacia debido a pérdida renal de fosfato<sup>103</sup>.

FGF-23 presenta receptores diana denominados FGFR 1, 3 y 4 y el receptor transmembrana alfa glucuronidasa. FGFR 3 y 4 juegan un importante papel en la regulación del metabolismo de vitamina D, y FGFR 1 en la regulación de la absorción de fósforo inorgánico (Pi) que para ejercer su acción a nivel renal necesita de su co-receptor Klotho.

Así, la producción de FGF-23 es estimulada, fundamentalmente, por la retención de Pi y por la acción de la vitamina D activa. El FGF-23 se liga y activa el FGFR1 que solamente es funcional si se expresa con la proteína transmembrana Klotho como complejo Klotho-FGF receptor, de modo que la acción biológica del FGF-23 depende del gen Klotho que actúa como su co-receptor.

El gen Klotho, ubicado en la porción q12 del cromosoma 13, codifica para una proteína transmembrana ( $\alpha$ klotho) que se expresa en múltiples tejidos (plexo coroideo, hígado, tejido adiposo, páncreas, gónadas, placenta, colon y vejiga entre otros), pero es particularmente expresado en el riñón (en túbulo contorneados distales, túbulo contorneado proximal y túbulo colector medular).

Existe también una forma soluble que ha sido identificada en varios fluidos corporales como el líquido cefalorraquídeo, sangre y orina. La proteína transmembrana y la soluble

tienen funciones diferentes. Klotho soluble regula el transporte de iones y la señalización del factor de crecimiento que actúa como un factor paracrino o endocrino.

Por su parte, la proteína transmembrana interactúa con el receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR) y funciona como un coreceptor para el FGF-23; suprimiendo la expresión del cotransportador de sodio y fosfato NPT2a y NPT2c, disminuyendo la reabsorción tubular de Pi, e incrementando su eliminación en el túbulo proximal provocando fosfaturia y descenso del Pi sérico.

Klotho y vitamina D se regulan recíprocamente, de modo que un incremento en 1,25 vitamina D<sub>3</sub> estimula la expresión de Klotho que suprime, a su vez, la producción de dicha vitamina a través de FGF-23. Éste actúa como una hormona contrarreguladora reduciendo los niveles de 1-alfa,25-dihidroxicolecalciferol (1,25(OH)<sub>2</sub>D) al actuar sobre las enzimas Cyp27b1 y Cyp24a1, disminuyendo así su producción e incrementando su catabolismo; considerándose un inhibidor de la mineralización.

Este descenso en la síntesis de vitamina D supone una regulación indirecta de Klotho en la producción de PTH; que a su vez también actúa de una forma directa de modo que niveles bajos de Ca intracelular provocarían que Klotho se uniese a la Na/K-ATPasa en las células paratiroides provocando la síntesis de PTH, así como expresando en la membrana de la glándula paratiroides diferentes receptores para FGF-23 y para Klotho.

Paralelamente FGF-23 tiene un efecto directo inhibitorio sobre la PTH, disminuyendo la expresión-trascricpción del ácido ribonucleico mensajero (ARNm) de PTH y la secreción proteica a través de la activación de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK: *mitogen activated protein kinases*).

Como sabemos, la afinidad de FGF-23 por su receptor (especialmente FGFR1 a nivel renal) es muy baja. En condiciones fisiológicas, FGF-23 al unirse con FGFR1 no sería capaz de generar transducción de señal, pero al agregar Klotho la afinidad del receptor aumenta significativamente y permite la activación de FGFR1 con concentraciones fisiológicas de FGF-23.

Conforme avanza la enfermedad renal, el gen Klotho va disminuyendo al ser de síntesis predominantemente renal, lo que causaría una resistencia a la acción de FGF-23 que conllevaría una reducción de la fracción de excreción de fosfato, conllevando un aumento del Pi plasmático y por tanto secreción de FGF-23.

Así, estos valores de FGF-23, que se encuentran ya elevados desde estadios 2 y 3 de la ERC, debido más a un incremento en su producción por los osteocitos que a una disminución de la masa renal; van aumentando pudiendo llegar a ser de hasta 100 veces más su valor normal en estadios finales de la enfermedad renal; existiendo una correlación entre los niveles de FGF-23 y la progresión de ERC como se ha ratificado en numerosos estudios<sup>102,104</sup>.

Esta elevación precede a cualquier incremento detectable en los niveles de fósforo, PTH o disminución de los niveles de vitamina D<sup>104,105</sup>.

Probablemente, este aumento precoz de FGF-23 y su efecto de reducir la producción renal de vitamina D activa sea un estímulo para el incremento posterior de PTH<sup>106</sup>. Añadido, en la ERC se produce una resistencia de la glándula paratiroides al efecto supresor del FGF-23 por disminución de la expresión de los receptores de Klotho y FGF-R en la glándula paratiroides hiperplásica urémica. Esto explicaría por qué en el hiperparatiroidismo secundario, incluso niveles elevados de FGF-23 no pueden evitar la elevación de los niveles de PTH<sup>107,108</sup>.

## **1.4.2. PAPEL DE FGF 23 Y KLOTHO EN LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR**

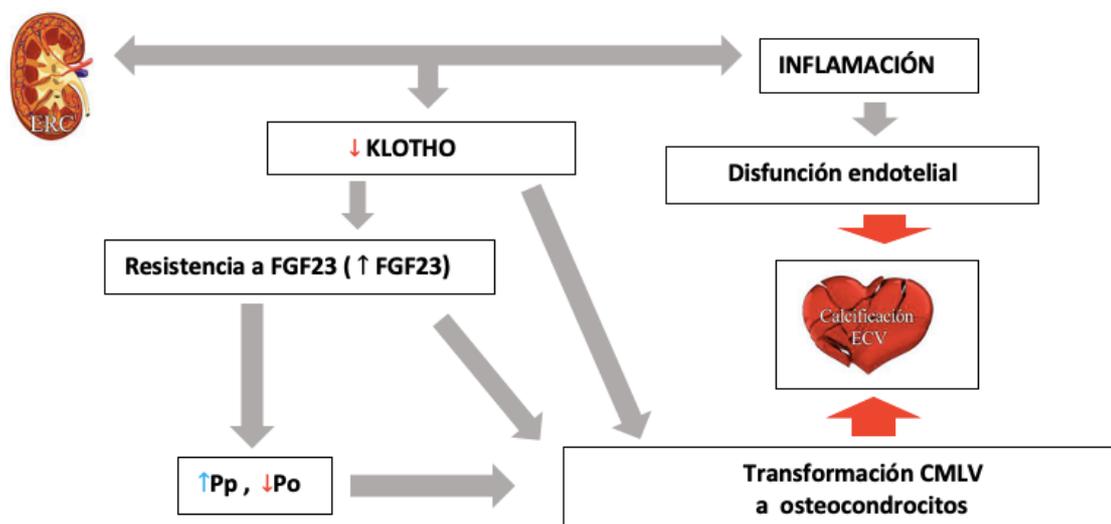
La enfermedad cardiovascular es la principal causa de mortalidad en pacientes con ERC<sup>102</sup>, iniciándose desde fases precoces de la enfermedad renal y representando el 40-50% de la mortalidad total, mucho más elevada que entre la población general<sup>109</sup>. Las tres lesiones más importantes son la hipertrofia del ventrículo izquierdo, la aterosclerosis y las calcificaciones vasculares.

Los niveles elevados de FGF-23 se asocian a un aumento de la mortalidad ajustado para factores de riesgo clásico cardiovasculares y otros marcadores tradicionales de ERC,

siendo las alteraciones de FGF-23 más precoces y más predictivas que los valores de P o vitamina D para marcar la progresión de la ERC.

Se ha demostrado una asociación de FGF-23 con la calcificación vascular, aunque no parece que FGF-23 sea el inductor<sup>110</sup>. Scialla y colaboradores<sup>111</sup> estudiaron la asociación entre FGF-23, Pi, calcificación coronaria y de la aorta torácica medida por tomografía axial computarizada (TAC) en 1501 participantes con ERC. Demostraron que FGF-23 no se asociaba con la calcificación vascular medida por TAC, no inducía calcificación en medios de cultivo con células del músculo liso (CMLV), ni presentaba expresión en la aorta de ratones y humanos<sup>110</sup>. El rol de FGF-23 vendría marcado por la hiperfosfatemia que sí induce calcificación vascular, ya que las CMLV presentan una diferenciación osteoblástica en medios ricos en Pi (**Figura 2**).

**Figura 2. Alteraciones de la enfermedad ósea adinámica y enfermedad renal crónica e implicación en calcificación vascular**



*Abrev.: ECV: enfermedad cardiovascular; Pp: fósforo plasmático; Po: fósforo urinario;*

Entre los factores de riesgo para la calcificación vascular en los pacientes con ERC (**Tabla 8**), destaca una asociación entre la gravedad de esta y el FGF-23, siendo FGF-23 un marcador de seguimiento<sup>110</sup>. Así, el exceso de FGF-23 conlleva un aumento de la

morbimortalidad cardiovascular en la ERC de forma independientemente del filtrado glomerular.

**Tabla 8: Factores de riesgo para la calcificación vascular en los pacientes con enfermedad renal crónica**

<b>Factores de Riesgo Tradicionales</b>
<b>Edad</b>
<b>Sexo masculino</b>
<b>HTA</b>
<b>Habito tabáquico</b>
<b>DL</b>
<b>Antecedentes familiares</b>
<b>Obesidad</b>
<b>Factores de Riesgo No Tradicionales</b>
<b>Disfunción renal</b>
<b>Albuminuria</b>
<b>Anemia</b>
<b>Alteraciones en el metabolismo mineral óseo:</b>
- Hiperfosforemia
- Alteraciones en el metabolismo de la VitD
- Niveles elevados de FGF 23
- Elevación de PTH
<b>Activación del sistema nervioso simpático y RAAS</b>
<b>Inflamación y estrés oxidativo</b>

*Abrev.: HTA: hipertensión arterial; DL: dislipemia; VitD: vitamina D; PTH: hormona paratiroidea; RAAS: sistema renina-angiotensina-aldosterona*

Por su parte, la proteína Klotho ha demostrado tener efectos beneficiosos en el ámbito cardiovascular, gracias a sus efectos pleiotrópicos a nivel sistémico.

En primer lugar, como nefroprotector renal, lo cual se explica por sus efectos antioxidantes y antisenescentes: inhibe la señal insulina/IGF-1 aumentando la resistencia celular al daño oxidativo, aumenta la proteína de shock térmico 70 (HSP70)

que mitiga el daño celular, suprime la fibrogénesis al frenar la expresión de TGF  $\beta$  (factor de crecimiento transformante beta) y presenta acciones antiapoptóticas promoviendo la regeneración renal.

En segundo lugar, Klotho podría inhibir la calcificación vascular, dado que se ha postulado que su déficit provocaría un aumento en la expresión de los transportadores de Pi Pit1/2 y del factor osteogénico Runx2, lo que conllevaría un aumento del transporte de Pi en las CMLV y su transformación osteogénica<sup>112</sup>.

Así, el déficit de Klotho podría provocar además de dicha calcificación vascular otras patologías como arterioesclerosis, osteoporosis, calcificación ectópica, envejecimiento prematuro, apoptosis y progresión de la ERC<sup>112,113</sup>.

Chang Hu y colaboradores<sup>114</sup> experimentaron con ratones que sobreexpresaban el gen Klotho comparado con otros deficientes de éste. La conclusión fue que el déficit del gen Klotho produce un síndrome de envejecimiento precoz con calcificaciones vasculares y ectópicas y que su sobreexpresión parecía inhibir dicha calcificación. Muchos de estos efectos protectores se deben a la inhibición por parte de Klotho de fosfoinositol 3 kinasa (enzima relacionado con el crecimiento celular, proliferación y supervivencia celular) a través del factor de crecimiento insulínico.

Por su parte, Lim y colaboradores evidenciaron su expresión en las arterias de individuos sanos, la cual estaba descendida en los pacientes con ERC; y Kitagawa encontró que el descenso de la fracción soluble de Klotho se relaciona de forma independiente con los signos de disfunción vascular y rigidez arterial en pacientes con ERC<sup>115</sup>, postulando que mantener o elevar el nivel de Klotho podría mejorar la rigidez arterial en estos pacientes.

Sin embargo, contrariamente, Scialla y colaboradores<sup>111</sup> no detectaron expresión de Klotho a nivel de las CMLV en controles sanos ni en ratones con ERC.

Se ha evidenciado en diversos estudios que en el fracaso renal agudo (FRA) el déficit de Klotho ocurre precozmente<sup>116</sup>, postulándose como un potencial biomarcador de fallo renal agudo.

Sugiura y colaboradores<sup>117</sup> monitorizaron los cambios en los niveles de Klotho renal en ratas después de la lesión por isquemia-reperfusión, de modo que tanto la proteína como el ARNm descendían en el primer día después del daño y volvían a los niveles basales en los días 4 y 3 respectivamente. Los cambios en la morfología renal fueron detectables a las 5 h de la lesión: los niveles de lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos (NGAL) aumentaron entre las 3 y 5 primeras horas, pero los niveles renales de Klotho disminuyeron de manera sostenible ya desde las 3 horas, lo que sugiere que la proteína Klotho es uno de los primeros biomarcadores de lesión renal<sup>118</sup>.

Por su parte, Moreno y colaboradores<sup>119</sup> informaron que los niveles de ARNm de Klotho renal permanecieron marcadamente bajos 7 días después de la nefrotoxicidad inducida por la administración de ácido fólico, incluso cuando la creatinina sérica ya había vuelto a sus niveles basales. Indicaban así, que la recuperación renal de ARNm de Klotho parece a su vez estar retrasada en comparación con la recuperación de la función renal.

Cuando se estudió el nivel de Klotho soluble en sangre, se encontró también un descenso brusco y de manera sostenible a las 3 h de la lesión por isquemia-reperfusión, con un perfil casi idéntico al de la función renal<sup>117</sup>; sugiriendo que los cambios en los niveles de Klotho en plasma y renal ocurren en paralelo.

El descenso de Klotho se ha evidenciado no solo en el FRA inducido por el daño isquemia-reperfusión, sino también en otros tipos como el inducido por la obstrucción ureteral, sepsis o nefrotoxinas, indicando que la regulación de Klotho es un fenómeno general de daño renal independientemente de la etiología. El mecanismo fisiopatológico subyacente es complejo. La destrucción del tejido renal disminuye la producción de Klotho, pero la precocidad de este descenso, previo a cambios en otros marcadores de daño renal, indica que éste no es el único mecanismo responsable de la disminución de los niveles de ARNm y proteína de Klotho.

Se ha postulado que las citoquinas proinflamatorias y el estrés oxidativo contribuyen también al descenso en la expresión de Klotho a través de modulación epigenética de la metilación o desacetilación del promotor Klotho; así como en cultivo de células

epiteliales renales se ha objetivado que el factor de necrosis tumoral (TNF) y el IFN- $\gamma$  reducen los niveles de ARNm y proteína Klotho<sup>116</sup>.

Sugiura y colaboradores<sup>117</sup> inyectaron Klotho por vía intraperitoneal en ratas con FRA 30 minutos después de la lesión por isquemia-reperfusión, mejorando considerablemente el valor de creatinina sérica y el descenso de células apoptóticas renales con mejoría de cambios histológicos. Por el contrario, Klotho fue sustancialmente menos efectivo cuando se administró 60 minutos después de la lesión, lo que indica que la precocidad en la administración mejora el resultado.

Así, la restauración por suplementación exógena o la estimulación del Klotho endógeno puede prevenir y promover la recuperación de las lesiones renales, y suprime la fibrosis para mitigar el desarrollo de ERC, pudiendo ser considerado un potencial agente profiláctico para pacientes con alto riesgo de FRA.

Klotho se puede considerar un biomarcador diagnóstico y pronóstico en el FRA y ERC, así como un posible agente terapéutico (**Tabla 9**).

**Tabla 9. Implicaciones de Klotho como biomarcador y agente terapéutico en el futuro en la enfermedad renal**

	<b>Fracaso renal agudo</b>	<b>Enfermedad renal crónica</b>
<b>Biomarcador</b>		
<b>Diagnóstico</b>	Detecta daño renal intrínseco	Detección temprana de ERC
<b>Pronóstico</b>	Predice recuperación y progresión a ERC	Predice progresión a ERCT
<b>Agente terapéutico</b>		
<b>Prevención</b>	Prevención del daño agudo, evitar cronificación	Prevenir progresión
<b>Tratamiento</b>	Nefroprotección y regeneración renal temprana Retrasar daño injerto renal en trasplante Nefrotóxicos	Antiproteínúrico Evita daño causado por Pi a nivel endotelial

Por último, hablaremos del daño miocárdico. La hipertrofia cardíaca, que ocurre en hasta el 95% de los pacientes con ERC (también conocida como miocardiopatía urémica), es un mecanismo importante para la mortalidad cardiovascular al causar disfunción diastólica, insuficiencia cardíaca congestiva, arritmia y muerte súbita<sup>102</sup>. Las causas de miocardiopatía urémica incluyen factores de riesgo tradicionales como hipertensión y expansión de volumen, y factores específicos de ERC que aún permanecen mal definidos y entre los que se encuentran los niveles elevados de FGF-23, la hiperfosforemia y el déficit de Klotho.

Por un lado, sabemos que la disminución del nivel de Klotho en la ERC causa cardiomiopatía a través de aumentos en los niveles séricos de FGF-23 y/o fosfato.

El estudio de Faul<sup>120</sup> evidenció en una cohorte de más de 3000 pacientes con ERC con FG entre 20-70 ml/min, una correlación entre los niveles de FGF-23 y la hipertrofia de ventrículo izquierdo (HVI). Detalló como FGF-23 provocaba un aumento de  $\alpha$ -actina en miocardiocitos de rata, con un aumento de la expresión de marcadores de HVI como  $\beta$ -miosina de cadena pesada fetal, y un descenso de la  $\beta$ -miosina de cadena pesada adulta. Este mecanismo, mediado por la activación de la vía de la calcineurina NFAT, es independiente de Klotho.

Por otro lado, recientemente se ha postulado que el descenso de los niveles circulantes de Klotho soluble contribuyen directamente a la enfermedad cardíaca urémica. Xie y colaboradores<sup>121</sup> demostraron esto a través de un estudio realizado en ratones, en el que comparaba ratones deficientes de Klotho (heterocigotos hipomórficos para el alelo de Klotho) con y sin ERC, con ratones wild type/normales con y sin ERC. Como era esperable, los niveles circulantes de Klotho soluble fueron más bajos en ratones con ERC que en sus ratones control, y más bajos aún en ratones con ERC y déficit de Klotho.

Los ratones con déficit de Klotho y ERC exhibieron hipertrofia cardíaca agravada en comparación con los ratones normales con ERC, con un peor deterioro funcional demostrado por resonancia magnética cardíaca. La corrección de hiperfosforemia y normalización de FGF-23 por restricción de fosfato en la dieta no anuló la hipertrofia cardíaca agravada observada en ratones con déficit de Klotho y ERC. Sin embargo, la

administración intravenosa de un transgen que codifica Klotho soluble si mejoró la hipertrofia cardíaca en dichos ratones con independencia de Pi, FGF-23, tensión arterial y filtrado glomerular<sup>121</sup>; confirmando que la disminución del nivel de Klotho soluble en la ERC es una causa independiente de miocardiopatía urémica.

El mecanismo cardioprotector de Klotho se debe a la inhibición de la señalización anormal de calcio mediada por el canal TRPC6 en el corazón, que está aumentado en el estado urémico<sup>121,122</sup>. Así, Klotho podría ser, en un futuro, una medida terapéutica en la HVI.

### 1.4.3. MARCADORES DE REMODELADO OSEO Y SUS NUEVAS IMPLICACIONES

Debemos entender el hueso como un órgano endocrino, expuesto constantemente a mecanismos de formación y resorción ósea.

Clásicamente los únicos marcadores de remodelado óseo eran la hidroxiprolina (resorción) y la fosfatasa alcalina total (formación), hasta que, a finales de los años 70, la osteocalcina también empezó a utilizarse como marcador de formación ósea<sup>123</sup>.

Posteriormente, su uso descendió desde que en el año 2011 la International Osteoporosis Foundation (IOF) y la International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) recomendaran que se utilizaran el propéptido N-terminal del colágeno tipo I (PINP) como marcador de formación y el  $\beta$ -telopéptido C-terminal del colágeno tipo I o  $\beta$ -crosslaps ( $\beta$  - CTX) como marcador de resorción en los estudios clínicos sobre osteoporosis (**Tabla 10**)<sup>124,125</sup>.

La actividad de la fosfatasa alcalina procede de diversos tejidos, tales como hígado, hueso, placenta, etc., siendo las isoformas ósea y hepáticas las más frecuentes (90%). Ambas se encuentran en la misma proporción en el individuo sano y se diferencian en el patrón de glucosilación, existiendo una actividad cruzada en un 10-20%. La isoforma ósea posee la ventaja de no presentar variación entre sexos y no estar influida por el

ritmo circadiano, de forma que, a pesar de presentar una baja sensibilidad y especificidad en el estudio de la enfermedad metabólica ósea, resulta ser un marcador sencillo en ausencia de gestación y patología hepática<sup>124</sup>.

Por su parte, el colágeno tipo I es el principal producto de síntesis del osteoblasto, por lo que los propéptidos carboxi y aminoterminales serían, teóricamente, los marcadores ideales de formación ósea. Sin embargo, el hecho de que el colágeno tipo I aparezca también en otros tejidos distintos del hueso, limita su uso en el estudio de la patología metabólica ósea.

La osteocalcina ha cobrado especial interés en los últimos años. Se trata de la proteína no colágena más abundante de la matriz extracelular. Es sintetizada por el osteoblasto, y antes de ser liberada a la matriz extracelular, sufre una gamma-carboxilación para la que es necesaria la presencia de la vitamina K, pasando a la circulación parte de osteocalcina carboxilada y descarboxilada. Posee una vida media corta y se elimina por vía urinaria, por lo que sus niveles están incrementados en situaciones de insuficiencia renal<sup>124</sup>.

Clásicamente se utilizaba como un marcador de recambio óseo, pero actualmente sabemos que puede tener una función biológica diferente<sup>126</sup>. Una revisión de la literatura realizada entre el año 2007 y el 2014<sup>127</sup>, identificó numerosos estudios basados en experimentos en ratas que apuntaban al papel de la osteocalcina como hormona reguladora. Observaban que los niveles séricos de osteocalcina descarboxilada o total se correlacionan negativamente con la glucosa sanguínea, la resistencia a la insulina, la obesidad o marcadores del síndrome metabólico<sup>128</sup>.

Así mismo, un estudio observacional demostró una correlación positiva entre los niveles séricos de osteocalcina y la capacidad de conocimiento en adultos sanos<sup>129</sup>; y otro estudio realizado en niños y adolescentes con hígado graso no alcohólico, evidenció que la osteocalcina se correlacionaba inversamente con las enzimas hepáticas y con la severidad de la enfermedad<sup>130</sup>.

Por otro lado, sabemos que en la “paradoja calcificación ósea-vascular” existe una elevada calcificación en los vasos, conduciendo a rigidez arterial y enfermedad cardiovascular, y una reducida calcificación en el hueso que conduce a osteoporosis y fractura ósea. Esto conduce a la hipótesis de que los desórdenes en el metabolismo óseo

y los cardiovasculares podrían tener vías patogénicas comunes, conduciendo a la expresión “eje óseo-vascular”<sup>131</sup>.

Varias moléculas parecen jugar un papel en este eje, con la publicación de varios estudios recientes que avalan que una de ellas sería la osteocalcina.

Un metaanálisis de Millar y colaboradores<sup>132</sup> en 2017 observaba una relación entre la osteocalcina y los marcadores de arterioesclerosis en muestras histológicas. En este mismo estudio, los autores no encontraron diferencias entre los niveles de osteocalcina en pacientes con y sin eventos vasculares, impresionando que la osteocalcina solo sería un marcador del proceso de calcificación.

Posteriormente, Rashdan y colaboradores<sup>133</sup> hipotetizaron en 2020 sobre la regulación de la osteocalcina de la calcificación de las células del músculo liso vascular. Revelaron en estudios de inmunohistoquímica la co-localización de la osteocalcina con la calcificación de las CMLV en placas calcificadas de arterias carótidas.

Así, con todas las evidencias sobre los efectos multiorgánicos de la osteocalcina descarboxilada en ratones (homeostasis de la glucosa, funcionamiento del músculo esquelético, calcificación arterial, desarrollo cerebral, fertilidad masculina, y esteatosis hepática), y los nuevos trabajos que parecen anticipar sus mismos efectos en el hombre, así como otros efectos añadidos (calcificación arterial), se señala la necesidad de profundizar en las implicaciones de la osteocalcina en el hombre y en su potencial terapéutico<sup>123</sup>.

Así, algunos autores como Smith y colaboradores<sup>126</sup>, proponen introducir los valores de osteocalcina en ensayos clínicos futuros y asociarlos a la predicción de sucesos como fracturas o riesgo de diabetes.

**Tabla 10. Marcadores de remodelado óseo.**

**\*\*Tomada de: Torres et al. *Endocrinol Nutr* 2003;50(6):72.**

Marcadores de formación	Marcadores de resorción
<b>Suero</b>	<b>Suero</b>
Fosfatasa alcalina total (FA)	Fosfatasa ácida tartrato-resistente (TRAP)
Fosfatasa alcalina ósea (FAO)	Telopéptido C-terminal del colágeno tipo I (ICTP)
Osteocalcina (OC)	$\beta$ -CrossLaps ( $\beta$ -CTX)
Propéptido C-terminal del protocólágeno tipo I (PICP)	Telopéptido N-terminal del colágeno tipo I (NTX)
Propéptido N-terminal del protocólágeno tipo I (PINP)	
	<b>Orina</b>
	Excreción urinaria de calcio
	Hidroxiprolina
	Piridinolina (Pir)
	Deoxipiridinolina (Dpir)
	Telopéptido C-terminal del colágeno tipo I (ICTP)
	$\alpha$ -CrossLaps ( $\alpha$ -CTX)
	Telopéptido N-terminal del colágeno tipo I (NTX)

En último lugar destacaremos el papel de la fetuina A, una glicoproteína sérica de síntesis predominantemente hepática (hepatocitos y células estrelladas de Ito), pero también en monocito/macrófagos, fibroblastos, riñón y lengua<sup>134</sup>. Una de sus funciones principales es bloquear la osteogénesis inhibiendo la precipitación de Ca y Pi en el endotelio, y, por tanto, disminuyendo la tendencia a la calcificación de tejidos blandos<sup>135,136</sup>; encontrándose en ratones deficientes de esta proteína, extensas calcificaciones en miocardio, riñón, lengua y piel.

Es también un inhibidor endógeno del receptor tirosín quinasa de insulina, y tiene un papel relevante en el metabolismo óseo y en la patogenia de la DM2. Sus niveles están descendidos en casos de inflamación, considerándose un marcador negativo de fase aguda e inhibidor de TGF  $\beta$ , con la implicación antifibrótica y antiinflamatoria que esto supone<sup>135</sup>.

La fetuina A también desciende en insuficiencia renal; en pacientes con ERC, síndrome nefrótico y diálisis se ha demostrado su correlación negativa con la mortalidad cardiovascular y de todas las causas<sup>137</sup>. Si bien, en diabéticos podría ser lo contrario: un aumento de la mortalidad cardiovascular a mayores niveles de fetuina A<sup>138</sup>.

## **1.5. ENVEJECIMIENTO EN EL SÍNDROME DE DOWN**

Hoy en día la esperanza de vida en el SD llega a alcanzar la séptima década de la vida. Este incremento se relaciona con los últimos avances médicos como las mejoras en la cirugía cardíaca, la prevención de infecciones de la infancia, y un apoyo psicosocial más global. No obstante, existe una brecha sustancial de la información relativa al proceso de envejecimiento de las personas con SD, ya que mientras la longevidad ha mejorado considerablemente, el riesgo específico de la edad para la mortalidad se incrementa considerablemente en comparación con otras personas con discapacidad intelectual<sup>1,4</sup>.

El envejecimiento prematuro se ha observado en esta población tanto a nivel clínico como celular.

Respecto al perfil clínico, los adultos con SD presentan un proceso de envejecimiento de inicio temprano, que aparece varias décadas más tarde en la población general, con problemas tales como cataratas, trastornos musculoesqueléticos o demencia.

El SD está asociado con el inicio temprano del deterioro cognitivo multidominio como en la enfermedad de Alzheimer, probablemente debido a la sobreexpresión de la proteína precursora amiloide cuyo gen está mapeado en el cromosoma 21; de modo que la mayoría de los adultos con SD pueden mostrar las características clínicas o neuropatológicas del Alzheimer<sup>139</sup>.

Para explicar el perfil celular se han propuesto varias teorías, incluyendo mutaciones aleatorias en el ADN de células somáticas, reticulación entre fibras de colágeno y algunas proteínas; y más recientemente la hipótesis de una longitud más corta de los telómeros de leucocitos<sup>1,37</sup>.

Es conocido también que padecen múltiples alteraciones inmunológicas y metabólicas que pueden conducir a un aumento de radicales libres y del estrés oxidativo crónico,

provocando un daño tisular acumulativo y el envejecimiento prematuro del tejido<sup>12,47,140,141</sup>.

Este estrés oxidativo se explica por la sobreexpresión del gen de la superóxido dismutasa-1 en SD que supone una mayor actividad enzimática de ésta en diferentes tejidos del SD, incluyendo el cerebro y los eritrocitos. Esta enzima juega un papel importante en el metabolismo de las especies reactivas de oxígeno (ROS), catalizando la dismutación de radicales de superóxido a peróxido de hidrógeno. Así, la acumulación de este peróxido resulta potencialmente nocivo para las células<sup>75</sup>.

Por otro lado, Manna y colaboradores<sup>74</sup> presentaron una hipótesis que consideraba la toxicidad del hierro como un mecanismo adicional que contribuía al microambiente prooxidativo en SD.

En el cuerpo el hierro se une principalmente a las proteínas; sin embargo, la pequeña proporción no ligada (menos de 5%), puede ser altamente tóxica para las células aumentando la susceptibilidad a las condiciones de estrés oxidativo.

Se evaluó dicho hierro no ligado a proteínas tanto en plasma como en eritrocitos de SD y de controles de la misma edad; junto con marcadores *in vivo* de peroxidación lipídica, la formación *in vitro* de ROS en los eritrocitos, y el rendimiento cognitivo. Se informó de un aumento de hierro no ligado en SD que se correlacionaba con un aumento de ferritina sérica, ácido úrico y altos niveles de marcadores de peroxidación lipídica y formaciones de ROS intraeritrocitos; correlacionándose todos ellos de forma inversa con el rendimiento cognitivo.

Así, estos datos revelaban una mayor disponibilidad de hierro redox activo libre asociado con una mayor peroxidación lipídica involucrada en la neurodegeneración y el deterioro cognitivo en la población con SD.

## 2. PLANTEAMIENTO Y OBJETIVOS

### 2.1. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

El SD es la anomalía cromosómica más frecuente en recién nacidos vivos, siendo actualmente la principal causa de discapacidad intelectual genética, con una incidencia variable entre 1/660 y 1/1000 de nacimientos vivos<sup>1,3</sup>.

En las últimas décadas se ha observado un aumento considerable y progresivo de la esperanza de vida de los sujetos con SD. Un estudio estadounidense observó una esperanza de vida de 25 años en 1983 y de 49 años en 1997, con un incremento de 1,7 años de vida por año estudiado, siendo actualmente de hasta 60 años.

Los adultos con SD tienen problemas de salud propios y particularidades clínicas que los diferencian tanto de la población pediátrica con este síndrome como de la población adulta general. Dicho envejecimiento progresivo obliga a un cambio de paradigma en la atención a los adultos con SD.

Los adultos con SD han sido propuestos como un modelo clínico libre de arterosclerosis. Sin embargo, el papel de los distintos factores de riesgo vascular en el posterior desarrollo de enfermedad vascular subclínica no ha sido apropiadamente estudiado en esta población y las causas de esta protección cardiovascular no son todavía bien conocidas.

En cuanto a la función renal no existen estudios que objetiven cual es el verdadero deterioro, ya que a nivel vascular deberían tener cierta protección en cuanto al deterioro de la función renal, pero no conocemos si el envejecimiento del parénquima renal está acelerado como en otros tejidos.

Por otra parte, debido a su peculiar distribución corporal con alto contenido en grasa (probablemente poco aterogénica) y poca masa muscular, la creatinina no sea el mejor marcador para el estudio de función renal, y el filtrado glomerular estimado debería ajustarse a una superficie corporal menor que es la que suelen tener las personas con SD.

Si hablamos del metabolismo óseo es bien sabido que las personas con SD tienen una menor densidad mineral ósea y que esto parece deberse a una formación ósea deficiente; con un pico de masa ósea alcanzado en torno a los 25 años, pero significativamente menor al de la población general; habiéndose postulado la idea de un hueso adinámico en la población con SD.

La EMO es un término amplio que incluye a las alteraciones séricas del calcio, fósforo, vitamina D y PTH, y las vincula con la mineralización ósea. Se han identificado nuevos factores y hormonas como Klotho y FGF-23 que también participan en el proceso, considerándose actualmente marcadores precoces del desarrollo de EMO. Esta ha sido asociada con mayor mortalidad, principalmente por su vinculación con la calcificación vascular y el incremento de eventos cardiovasculares que conlleva. Se sabe que una mutación en el gen Klotho ocasiona un proceso de envejecimiento acelerado, con mayor desarrollo de osteoporosis, arterioesclerosis, hipogonadismo hipogonadotrófico o atrofia cutánea.

En los sujetos con SD encontramos una interesante disyuntiva: por un lado presentan un envejecimiento precoz en diferentes órganos como piel o cristalino y un hueso adinámico de bajo remodelado; pero sin embargo, presentan una protección vascular de la que apenas se ha encontrado alguna explicación.

Así, el objetivo de este proyecto radica en intentar clarificar el motivo de la baja tasa de aterosclerosis de los pacientes con SD a través del estudio de nuevos marcadores, Klotho y FGF-23 entre ellos. Queremos estudiar la implicación de éstos en el envejecimiento vascular y óseo, y conocer la influencia que pueden tener en las personas con SD (un modelo de envejecimiento precoz, pero de protección vascular), para así desarrollar estrategias diagnóstico-terapéuticas sobre estos pacientes, con la posibilidad de extrapolar su utilidad a la población general.

Además, nos proponemos estudiar la prevalencia real de la enfermedad renal y la mejor forma de medirla en los sujetos con SD, para lo cual debemos profundizar en el conocimiento de su distribución corporal con técnicas inocuas, no invasivas y económicas, como la Bioimpedancia eléctrica (BIA) y la densitometría ósea (DXA).

## **2.2. HIPÓTESIS DEL TRABAJO**

Las personas con SD se podrían considerar un modelo libre de arterioesclerosis, lo que puede tener relación con nuevos biomarcadores como Klotho y FGF-23. A nivel óseo los sujetos con SD parecen tener un hueso adinámico lo que también podría tener relación con estos y otros biomarcadores.

Las personas con SD tienen una prevalencia de insuficiencia renal oculta debido a la falta de validación de la creatinina como estimadora del filtrado glomerular en esta población. Esto puede estar relacionado con la peculiar composición corporal en cuanto a masa muscular y composición grasa en estos sujetos.

## **2.3. OBJETIVOS DEL TRABAJO**

### **Objetivo principal**

Establecer las características del eje riñón-vaso-hueso en los sujetos con síndrome de Down a través del estudio de nuevos biomarcadores de envejecimiento vascular y osteoporosis tales como Klotho y FGF-23.

### **Objetivos secundarios**

1. Valorar la función renal en las personas con síndrome de Down.
2. Validar un método para detectar de forma más precoz y precisa la insuficiencia renal en las personas con síndrome de Down.

3. Valorar y definir la composición corporal en las personas con síndrome de Down, y validar la bioimpedancia espectroscópica en esta población.
4. Identificar los factores relacionados con la ausencia de envejecimiento vascular en las personas con síndrome de Down.
5. Justificar el bajo remodelado óseo de las personas con síndrome de Down.

## **3. MATERIAL Y MÉTODOS**

El proyecto se divide en dos cohortes de pacientes con SD. En primer lugar, se realizó un estudio transversal en el que se analizó la función renal de los pacientes con SD. En segundo lugar, se realizó un estudio prospectivo en el que se describe y analiza la función renal, los parámetros del metabolismo óseo mineral y vascular y su interrelación con los nuevos biomarcadores.

### **3.1. ESTUDIO DE LA FUNCIÓN RENAL EN SINDROME DE DOWN**

La primera cohorte es un estudio inicial descriptivo transversal, con el objetivo de estudiar la prevalencia de enfermedad renal en un grupo de personas con SD, ajustando los resultados para la superficie corporal.

Se analizaron los registros clínicos de 296 pacientes con SD, que acudieron a la Unidad del Síndrome de Down del Hospital Universitario La Princesa de Madrid. Esta es una consulta monográfica específica para adultos con SD. Fundada en 2005, es la única unidad de referencia en Madrid de este tipo, contando desde su creación con 850 sujetos acumulados (cifras principios del año 2017) y una incidencia de 150 sujetos nuevos al año.

#### **3.1.1. ELECCION DE LOS SUJETOS DE ESTUDIO**

##### **POBLACION DIANA:**

Se pretende extrapolar los resultados a toda la población con SD.

### POBLACIÓN DE ESTUDIO:

1. **Selección de sujetos y criterios de inclusión:** se incluyeron todos los pacientes adultos mayores de 18 años de edad con SD seguidos en el último año en la Unidad, que tenían determinaciones de función renal.
2. **Criterios de exclusión:** se excluyeron los sujetos que no tenían parámetros de función renal.

### DETERMINACIONES Y VARIABLES:

1. **Variables demográficas:** sexo y fecha de nacimiento.
2. **Variables antropométricas:** peso (kg), talla (cm), IMC (kg/m<sup>2</sup>) y superficie corporal (SC) (m<sup>2</sup>).  
El peso se midió en una báscula calibrada, redondeando la cifra al 0,1 kg más próximo. La altura se midió en un estadiómetro y se redondeó la cifra al centímetro más próximo
3. **Variables analíticas:** creatinina sérica (mg/dl), filtrado glomerular (ml/min/1,73m<sup>2</sup>), filtrado glomerular ajustado a SC, proteinuria, vitamina D (ng/ml), calcio (mg/dl), fósforo (mg/dl), PTH (ng/l).  
El filtrado glomerular se estimó según la fórmula CKD-EPI, y el ajuste para la SC se realizó utilizando la fórmula de Dubois-Dubois<sup>142</sup>.
4. **Variables clínicas:** diabetes mellitus, dislipemia e insuficiencia renal.  
La insuficiencia renal se definió cuando el filtrado glomerular por CKD-EPI era inferior a 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup><sup>143</sup>.

### 3.1.2. ESTRATEGIA DE ANÁLISIS

Las variables que seguían una distribución normal (según el test de Kolmogórov-Smirnov) se expresaron como media (desviación estándar).

Las variables que no seguían una distribución normal se expresaron como mediana (intervalo intercuartílico).

Para la realización de la inferencia estadística, se utilizaron las pruebas de t-Student o Chi-cuadrado para variables con distribución normal, y el test exacto de Fisher o Mann-Whitney en caso contrario.

Se utilizó la base de datos SPSS versión 20 ® (Chicago, Ill., USA) para el análisis estadístico. Se consideró significativa una  $p < 0,05$ .

## **3.2. INSUFICIENCIA RENAL Y SUS COMPLICACIONES VASCULARES Y DEL METABOLISMO ÓSEO-MINERAL EN SINDROME DE DOWN**

La segunda cohorte es un estudio transversal analítico que surge para buscar una explicación plausible a la protección vascular de las personas con síndrome de Down.

### **3.2.1. ELECCION DE LOS SUJETOS DE ESTUDIO**

#### **POBACIÓN DE ESTUDIO:**

##### **1. Población con síndrome de Down**

- a. **Muestreo:** Los sujetos se han elegido por muestreo consecutivo hasta un total de 81 pacientes durante 12 meses de reclutamiento.
- b. **Selección de sujetos y criterios de inclusión:** Se seleccionaron adultos mayores de 18 años con SD diagnosticado por cariotipo o por anomalías fenotípicas, de entre aquellos que acudieron ambulatoriamente a la Consulta Monográfica de Adultos con Síndrome de Down, y siempre previa aceptación a la participación mediante firma del consentimiento informado por los mismos pacientes y/o tutores legales.

- c. **Criterios de exclusión:** se excluyeron los sujetos con discapacidad sensorial o situación funcional de dependencia que condicionase imposibilidad para la realización de densitometría o bioimpedanciometría multifrecuencia.

## 2. Población con insuficiencia renal crónica

Se seleccionaron 45 pacientes de ambos sexos, con edad entre 18 y 85 años, que tuviesen ERC estadio III-V según las guías KDOQI, sin terapia renal sustitutiva y estables. Se excluyeron aquellos que tenían fallo cardiaco o hepático agudo, enfermedad infecciosa o inmunológica activa.

## 3. Población sana

Se incluyeron 32 pacientes sanos, voluntarios, escogidos del biobanco del Hospital Universitario de La Princesa, Madrid.

## DETERMINACIONES Y VARIABLES PRIMARIAS:

1. **Variables demográficas:** sexo y fecha de nacimiento.
2. **Variables antropométricas:** peso (kg), talla (cm), e IMC (kg/m<sup>2</sup>). El peso se midió en una báscula calibrada, redondeando la cifra al 0,1 kg más próximo. La altura se midió en un estadiómetro y se redondeó la cifra al centímetro más próximo.
3. **Variables clínicas:** presión arterial y frecuencia cardiaca, ambas medidas en consulta con dispositivo oscilométrico validado (modelos OMRON M-6 comfort u OMRON 711, OMRON Healthcare, Vernon Hills, Illinois, EE. UU) bajo las condiciones recomendadas por la ESH/ESC13.
4. **Variables analíticas.** Se solicitó, sin necesidad de una nueva extracción de sangre, sino como parte del protocolo habitual analítico, dos tubos de bioquímica secos para determinar:

- Marcadores óseos: fosfatasa alcalina, isoenzima ósea, osteocalcina, propéptido C-terminal del protocógeno tipo I (PICP), propéptido N-terminal del protocógeno tipo I (PINP),  $\beta$ -CrossLaps ( $\beta$ -CTX), fosfatasa ácida tartrato-resistente (TRAP), telopéptido N-terminal del colágeno tipo I (NTX).
- Marcadores renales: creatinina (mg/dl), aclaramiento de creatinina (ml/min), estimación del filtrado glomerular medido por CKD-EPI (ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), cistatina C, calcio, fósforo, 25-OH vitamina D, PTH, fetuina.  
La Cistatina C fue medida mediante inmunofelometria (DADE Behring, SIEMENS ®).
- Marcadores de riesgo cardiovascular: hemoglobina, colesterol total (mg/dl), colesterol LDL (mg/dl), triglicéridos (mg/dl), ácido úrico, hemoglobina glicosilada (%).
- Marcadores moleculares: alfa-Klotho, FG-F23.

##### 5. Durante la misma consulta se realizó:

- **Ecografía renal** mediante ultrasonidos con sondas de frecuencia de 5 mHz. Se exploró al paciente en decúbito supino o lateral, en función de la mejor visualización en cada caso.  
Se valoró la presencia de uno o dos riñones, su localización ortotópica o no, asimetría renal (se considera significativa una diferencia de longitud entre ambos riñones >1,5 cm), tamaño (normal entre 10 y 12 cm, y teniendo en cuenta su correlación con el peso, talla y edad del paciente) y morfología. Se recogió la existencia de imágenes sobreañadidas como quistes, litiasis y/u otras alteraciones como ectasia pielocalicial.
- **Medición del grosor íntima-media carotídeo (GIM) mediante ultrasonidos.**  
Se empleó ecografía arterial bidimensional y doppler color de vasos de cuello de alta resolución con un transductor lineal multifrecuencia con frecuencia fundamental >7mHz.  
Se realizó enfoque transversal de ambas carótidas primitivas recorriendo

toda su extensión desde origen a bifurcación, incluyendo bulbo y carótidas interna y externa, a fin de visualizar orientación anatómica, ángulo de bifurcación, espesor parietal, presencia de placas y estructuras circundantes.

- **Medición de la velocidad de onda de pulso aórtica (VOP) utilizando un tonómetro arterial.**

Para su determinación se colocó al paciente en posición supina.

Se midió la presión arterial tras 10 minutos de reposo según el promedio de 3 valores. Se registró la presión arterial sistólica (PAS), la presión arterial media (PAM), la presión arterial diastólica (PAD) y presión de pulso (PP); la frecuencia cardíaca y la superficie corporal.

Se realizó la medición de la distancia recorrida por la onda de pulso en la superficie corporal del paciente desde el hueco supraesternal a la arteria femoral común. Las ondas de pulso de las arterias carótida y femoral se obtuvieron mediante la aplicación de 2 transductores de presión (sistema Complior System®), uno a nivel de carótida y otro a nivel de femoral común, con registro simultáneo de ambas ondas de presión con un barrido superior a 150 mm/s.

- **Bioimpedancia eléctrica espectroscópica (BIS) mediante el analizador BCM®, (Body Composition Monitor), de Fresenius Medical Care®.**

Basada en el modelo multifrecuencia con la determinación simultánea de la resistencia, la reactancia y el ángulo de fase, en 50 frecuencias diferentes que oscilan entre 5 y 1.000 kHz.

Esta aplica el modelo de Cole y Cole para la determinación de agua extracelular (AEC), agua intracelular (AIC) y agua corporal total (ACT). El sistema se distingue de otros modelos de BIE multifrecuencia en que está basado en el concepto de normohidratación tisular, asumiendo el contenido fisiológico de agua que contiene el tejido magro y el contenido fisiológico de agua del tejido adiposo, que es mucho menor. El exceso de agua viene dado por la diferencia entre el ACT y el agua de los tejidos magro y adiposo normohidratados.

Permite la valoración de la composición corporal de una forma sencilla, inmediata y no invasiva.

6. En 14 pacientes se realizó una **Densitometría-DXA** como *gold-standard* para validar la BIS en las personas con Síndrome de Down.

Esta se basa en la absorción variable de los rayos X por los diferentes componentes del organismo y emplea fotones de rayos X de alta y baja energía. Dada su baja radiación, su rapidez y precisión, la DXA sigue el método más extendido en la actualidad para la valoración de la densidad de masa ósea.

## VARIABLES SECUNDARIAS

Se crearon las siguientes variables secundarias nominales codificadas como SI o NO según criterio de definición:

1. Hipertensión arterial (TAS  $\geq 140$  y/o TAD  $\geq 90$ )<sup>52</sup>
2. Dislipemia (CT  $\geq 200$  y/o LDL  $\geq 130$ )<sup>144</sup>
3. Hipertrigliceridemia (TG  $\geq 150$ )<sup>144</sup>
4. Obesidad (IMC  $\geq 30$  Kg/m<sup>2</sup>)<sup>145,146</sup>
5. Sobrecarga hídrica (en bioimpedancia eléctrica espectroscópica OH $>1$ L<sup>147</sup>, o cociente de sobrehidratación en relación con el volumen extracelular (OH/ECW)  $>15\%$ <sup>148</sup>)
6. Hiperuricemia (AU $>6,8$ mg/dl)<sup>62,149</sup>
7. Hiperuricemia en hombres (AU $>7$ mg/dl)<sup>150</sup>
8. Hiperuricemia en mujeres (AU $>6$  mg/dl)<sup>150</sup>
9. Insuficiencia renal según Creatinina (Creatinina $>1.1$ mg/dl)<sup>143</sup>
10. Insuficiencia renal según CKD-EPI (Filtrado Glomerular  $<60$ mL/min según fórmula CKD-EPI)<sup>143</sup>
11. Insuficiencia renal según Filtrado Glomerular ajustado a superficie corporal (FG $< 60$  mL/min según FG ajustado a SC)<sup>143</sup>
12. Insuficiencia renal según Cistatina C (Cistatina C $>0.95$ mg/L)<sup>151</sup>
13. Insuficiencia renal según Hoek (Filtrado Glomerular  $<60$ mL/min según fórmula de Hoek)<sup>88</sup>
14. Proteinuria ( $>300$ mg en orina de 24 h)<sup>143</sup>

Se creó la variable secundaria ordinal de osteoporosis según el número de desviaciones estándar (DE) del parámetro de T-score, tal y como establece la Organización Mundial de la Salud<sup>152</sup>, codificado como:

1. Normal (0): entre +1 y -1 DE
2. Osteopenia (1): entre -1.1 y -2.5 DE
3. Osteoporosis (2): entre -2.6 y -3.5 DE
4. Osteoporosis severa (3): < -3.56 DE

### **CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL:**

El tamaño muestral fue de 81 pacientes, con una frecuencia de inclusión en el estudio de unas 6 personas al mes y un periodo de reclutamiento de 1 año. El límite en el tamaño muestral fue el económico.

### **DESARROLLO DEL ESTUDIO:**

El estudio se realizó en la visita habitual a la consulta:

- En la visita se informó a los pacientes y familiares de la naturaleza del estudio, los aspectos principales del mismo y los procedimientos principales a realizar (si precisase), aclarándose las posibles dudas. Se rellenaron y firmaron los consentimientos informados por los propios sujetos o por los tutores legales.
- En la misma consulta se realizó la ecografía renal, la medición de la VOP y el GIM, y se realizó la BIS.
- A criterio del investigador y siempre con consentimiento previo, se solicitó la realización de una DXA a 14 pacientes que se realizó en una visita posterior.
- Para los estudios analíticos se añadieron los tubos de sangre extra que se extrajeron junto con el siguiente control habitual que tuviesen los pacientes programado. A tal efecto, el Servicio de Análisis Clínicos creó un perfil especial para evitar demorar la solicitud de analíticas y facilitar el trabajo a los facultativos. Al análisis de sangre se sumó una determinación de orina de 24h que no todos los sujetos fueron capaces de recoger.

## 3.2.2. ESTRATEGIA DE ANÁLISIS

### 3.2.2.1. ESTADISTICA DESCRIPTIVA

#### a. Variables cuantitativas

Se describieron medidas de tendencia central como la media aritmética en variables que seguían una distribución normal, y mediana en las que no seguían el supuesto de normalidad. Como medidas de dispersión se usaron la desviación estándar para aquellas con distribución normal con su intervalo de confianza al 95%, y el rango intercuartílico o amplitud para las que no seguían la normalidad. Gráficamente se representaron mediante gráfico de cajas (“boxplot”) e histogramas.

#### b. Variables cualitativas

Se describieron las frecuencias y su representación en gráficas de sectores y barras.

### 3.2.2.2. ESTADISTICA ANALITICA

#### a. Análisis bivalente

En las variables cuantitativas se realizó el test de Shapiro-wilk para comprobar el supuesto de normalidad. En aquellas que siguieron la distribución normal se realizó la comparación de las medias mediante la prueba t-Student, y en las que no la prueba de Mann-Whitney.

En el análisis de las variables cuantitativas con cualitativas de más de dos categorías se realizó la ANOVA (análisis de la varianza) en el supuesto de normalidad; y en caso contrario la prueba de Kruskall-Wallis.

Para el análisis de dos variables cuantitativas entre sí se emplearon correlaciones, lineal en el supuesto de normalidad; y de Spearman en la no normalidad.

Para el análisis de las variables cualitativas se emplearon pruebas de Chi-cuadrado y Test exacto de Fisher.

Se realizaron curvas ROC (*receiver operating characteristic*) para el estudio de los distintos puntos de corte entre variables independientes cuantitativas y variable dependiente cualitativa (nominal).

El estudio de los datos faltantes (“*missing*”) se realizó mediante la técnica de imputación múltiple (“Método automático totalmente condicionado”, “Método de Montecarlo y cadenas de Markov”), previa comprobación de que los datos faltantes se distribuían de manera aleatoria (Prueba MCAR de Little), con restricción a los valores máximos encontrados en las variables incluidas en el análisis.

Las variables incluidas fueron aquellas que presentaban alta correlación según la prueba de Pearson o Spearman.

Se utilizaron varios paquetes estadísticos, incluyendo el software estadístico SPSS versión 25 ® (Chicago, Ill., USA), R (R gui versión 3.3.3), JASP (versión 0.14.1) y Jamovi (versión 1.2.27.0).

### **3.3 CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Los aspectos éticos de la presente investigación se establecieron en los lineamientos y principios éticos generales. Se redactó un protocolo de actuación, así como un documento de consentimiento informado (ANEXO 1), y un documento gráfico de asentimiento con imágenes clarificadoras para los pacientes (ANEXO 2).

Todos ellos fueron presentados al Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de la Princesa y aprobados el 25-02-2016 considerándose que tanto el proyecto de investigación como la Hoja de información al paciente, eran ética y metodológicamente aceptables.

Los datos recogidos de las distintas historias clínicas se trataron con la máxima confidencialidad en todo momento, de acuerdo con la ley de protección de datos vigente (Ley Orgánica de Protección de Datos de 15/1999 de 13 de diciembre). El estudio se llevó a cabo siguiendo los códigos de buena práctica clínica recogidos en la Declaración de Helsinki.

### **3.4. FINANCIACIÓN**

Este estudio se ha podido llevar a cabo gracias a la solidaridad de muchas personas que de forma desinteresada y altruista colaboraron económicamente en el desarrollo del proyecto a través de una plataforma de crowdfunding.

Junto con el Instituto de Investigación Biomédica del Hospital de La Princesa desarrollamos un proyecto de investigación denominado “ReDown” en cuyo marco se ha desarrollado esta Tesis.

Para la financiación nos acogimos a una novedosa fórmula de ayuda a proyectos de investigación, la plataforma solidaria de crowdfunding “Mi grano de arena” ([www.migranodearena.org](http://www.migranodearena.org)). Esta plataforma tiene como objetivo recaudar fondos recogiendo las aportaciones de particulares (mediante microdonativos online) a favor de una causa social.

Este proyecto sin ánimo de lucro, se enmarcó en un convenio formado por la fundación de Investigación del Hospital Universitario de La Princesa, y las fundaciones Down Madrid y Down España que garantizaron que todos los fondos recibidos se destinaran exclusivamente a la realización de proyectos de investigación en ese ámbito.

## 4. RESULTADOS

### **4.1. ESTUDIO DE LA FUNCIÓN RENAL EN SINDROME DE DOWN**

#### **4.1.1. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA**

Se incluyó a 296 adultos con SD con una edad media de  $35 \pm 11$  años de edad, de los cuales 108 (46,4%) eran varones. La SC media fue  $1,54 \pm 0,16$  m<sup>2</sup> y el IMC medio de  $27,7 \pm 5,2$  kg/m<sup>2</sup>.

#### **4.1.2. COMORBILIDADES**

Doce pacientes (4%) eran diabéticos, y 32 (10,8%) presentaban dislipemia.

En relación con la función renal, la creatinina media fue de  $0,91 \pm 0,18$  mg/dl y la media de FG se situó en  $91 \pm 18$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>. Tras ajustar para la SC, la media de FG se situó en  $81 \pm 18$  ml/min. Solo se observó proteinuria en el 15,8%, si bien solo 19 pacientes disponían de analítica de orina basal (**Tabla 11**).

**Tabla 11. Características basales de pacientes con síndrome de Down incluidos en el estudio**

<b>Variable</b>	<b>Media <math>\pm</math> DE</b>
Edad (años)	35 $\pm$ 11
Sexo (varón) n (%)	108 (46,5)
Peso (kg)	61 $\pm$ 11
Talla ( m)	1,48 $\pm$ 0,09
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27,7 $\pm$ 5,2
Superficie corporal (SC) (m <sup>2</sup> )	1,54 $\pm$ 0,16
Diabetes mellitus (si) (%)	4
Dislipemia (si) (%)	10,8
Creatinina sérica (mg/dL)	0,91 $\pm$ 0,18
Filtrado glomerular (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	91 $\pm$ 18
Filtrado glomerular ajustado a SC	81 $\pm$ 18
Proteinuria (%)	15,8
Vitamina D (ng/mL)	31,1 $\pm$ 16,7
Calcio (mg/dL)	9,3 $\pm$ 0,4
Fósforo (mg /dL)	3,8 $\pm$ 2,3
PTH (ng/L)	39 $\pm$ 16
Fosfatasa alcalina (UI/L)	75 $\pm$ 22
Hemoglobina (g/dL)	15,2 $\pm$ 1,3

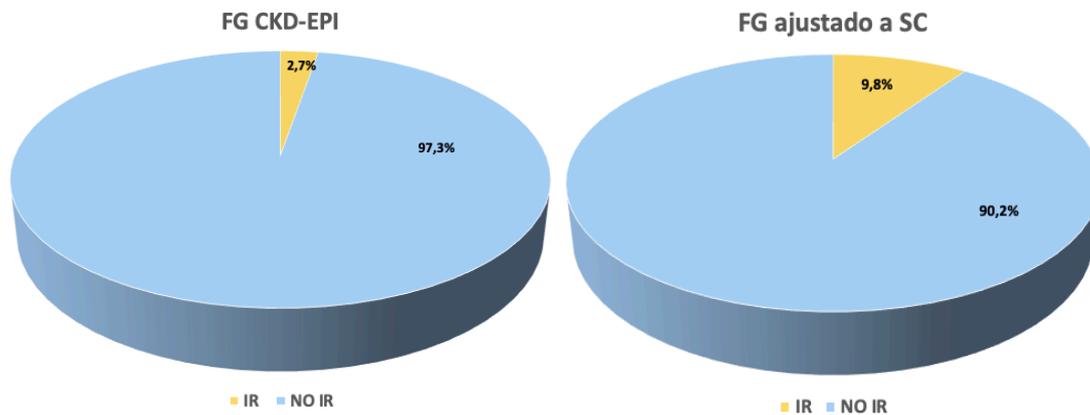
*Abrev.: DE: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal; PTH: hormona paratiroidea.*

#### 4.1.3. ESTUDIO DE LA FUNCIÓN RENAL

De toda la muestra, 8 sujetos (2,7%) presentaron un filtrado glomerular por CKD-EPI menor de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, cumpliendo criterios de diagnóstico de ERC. Sin embargo, cuando ajustamos el FG para la SC, encontramos que 29 sujetos (9,8%) presentaban un FG por CKD-EPI menor de 60 ml/min/m<sup>2</sup> ( $p < 0,0001$ ) (**Figura 3**).

Utilizando la fórmula habitual para estimar el FG, de los 8 pacientes, 5 presentaban estadio 3a (62,5%) y 3 estadio 3b (37,5%). Al corregir para la SC, de los 29 pacientes con IR, 26 (89,7%) presentaban estadio 3a y 3 (10,3%) presentaban un estado 3b ( $p = 0,005$ ).

**Figura 3. Prevalencia de insuficiencia renal según filtrado glomerular por CKD-EPI y filtrado glomerular ajustado a superficie corporal**



*Abrev.: FG: filtrado glomerular; SC: superficie corporal; IR: insuficiencia renal*

#### 4.1.4. VARIABLES ASOCIADAS A LA INSUFICIENCIA RENAL

Se analizaron las características de los pacientes con y sin IR realizando comparativas entre ellas.

En el análisis univariante se demostró que los pacientes con un FG inferior a 60 ml/min ajustado para SC, eran mayores en relación con aquellos con función renal normal ( $p=0,012$ ), con un menor porcentaje de varones en el grupo con IR ( $p=0,012$ ), menor peso y altura ( $p=0,03$  y  $0,01$  respectivamente), y valores más bajos de hemoglobina ( $p=0,042$ ) en comparación con las personas sin IR (**Tabla 12**).

**Tabla 12. Diferencias entre los sujetos con y sin insuficiencia renal dentro de la población con Síndrome de Down estudiada**

<b>Variable</b>	<b>Sin insuficiencia renal (n=267)</b>	<b>Con Insuficiencia renal (n=29)</b>	<b>P</b>
<b>Edad (años)</b>	34 ± 10	42 ± 11	<0,001
<b>Sexo (varón)(%)</b>	48,7	24,1	0,012
<b>Peso (kg)</b>	61,9 ± 11,9	55,1 ± 9,0	0,03
<b>Talla (m)</b>	1,49±0,08	1,43 ± 0,07	0,01
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	27,8±5,3	26,8 ± 4,7	0,31
<b>Diabetes mellitus (sí) (%)</b>	4,5	0	0,24
<b>Dislipemia (sí) (%)</b>	10,9	10,3	0,92
<b>Creatinina sérica (mg/dL)</b>	0,88±0,16	1,10 ± 0,18	<0,001
<b>Filtrado glomerular ajustado a SC</b>	84±15	52 ± 7	<0,001
<b>Proteinuria (sí) (%)*</b>	14,3	20	0,76
<b>Vitamina D (ng/mL)</b>	30±15	36 ± 22	0,14
<b>Calcio (mg/dL)</b>	9,3±0,4	9,3 ± 0,3	0,42
<b>Fósforo (mg/dL)</b>	3,6±0,4	3,7 ± 0,7	0,43
<b>PTH (ng/L)</b>	39±16	43 ± 15	0,27
<b>Fosfatasa alcalina (UI/L)</b>	75±23	73 ± 16	0,65
<b>Hemoglobina (g/dL)</b>	15,2±1,3	14,7 ± 1,2	0,042

*Abrev.: IMC: índice de masa corporal; PTH: hormona paratiroidea*

## **4.2. INSUFICIENCIA RENAL Y SUS COMPLICACIONES VASCULARES Y DEL METABOLISMO MINERAL OSEO EN SINDROME DE DOWN**

### **4.2.1. POBLACIÓN DOWN**

#### **4.2.1.1. CARACTERÍSTICAS BASALES**

Se incluyó a 81 adultos con SD con una edad media de  $39 \pm 12$  (DE) años de edad, de los cuales 46 (56,8%) eran varones.

#### **4.2.1.2. COMORBILIDADES**

El 28 % eran obesos, con un IMC medio calculado (IMCc) de  $27,6 \pm 6,1$  Kg/m<sup>2</sup>, siendo la altura media de  $151 \pm 8$  cm y el peso medio de  $63,1 \pm 13,7$  kg.

Solo 5 pacientes (6,2%) eran hipertensos, con una PAS media de  $114 \pm 13,4$  mmHg y PAD media de  $68 \pm 11,4$  mmHg; y PA central media de  $103 \pm 12,9/70 \pm 11$ . La FC media se situó en  $63 \pm 11,6$  lpm.

Ningún paciente era diabético, siendo la hemoglobina glicada media de  $5,3 \pm 0,2\%$ .

El 19,4 % presentaban dislipemia, con un CT medio de  $188 \pm 36$ ; y el 10,3% tenía hipertrigliceridemia, con un valor de TG medio de  $96 \pm 39$ .

El 28,4% padecían hiperuricemia, y al estratificar por sexo, encontramos un 2,5 % de hiperuricemia en varones, y un 30,9% de hiperuricemia en mujeres.

La media de ácido úrico fue de  $5,9 \pm 1,2$  mg/dl, siendo más alto en varones que en mujeres ( $6,3 \pm 1,2$  mg/dl frente a  $5,4 \pm 1,1$  mg/dl respectivamente,  $p < 0,005$ ).

El espesor de la intima media (EIM) o grosor de la intima media (GIM) medio fue de  $0,54 \pm 0,10$ mm en varones y  $0,52 \pm 0,07$ mm en mujeres; sin encontrarse

diferencias significativas entre ambos ( $p=0,31$ ). Este aumentó con la edad muy significativamente (R Spearman 0,49,  $p<0,001$ ).

La velocidad de onda de pulso (VOP) media fue de  $7,1 \pm 1,98$ m/seg en varones y  $6,5 \pm 1,87$ m/seg en mujeres; sin diferencias por sexo ( $p=0,53$ ). Esta aumentó de forma muy significativa con la edad (R Spearman 0,45,  $p<0,001$ ) (**Tabla 13**)

**Tabla 13. Características basales y comorbilidades de pacientes con síndrome de Down incluidos en el estudio**

Variable	Media $\pm$ DE
Edad (años)	39 $\pm$ 12
Sexo (varón) (%)	56,8
Peso (kg)	63,1 $\pm$ 13,7
Altura (m)	151 $\pm$ 8
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27,6 $\pm$ 6,1
HTA (sí) (%)	6,2
DM (sí) (%)	0
DL (sí) (%)	19,4
Hipertrigliceridemia (sí) (%)	10,3
Hiperuricemia (sí) (%)	28,4
Acido Úrico (mg/dl)	5,9 $\pm$ 1,2
EIM (mm)	
varones	0,54 $\pm$ 0,10
mujeres	0,52 $\pm$ 0,07
VOP (m/seg)	
varones	7,1 $\pm$ 1,98
mujeres	6,5 $\pm$ 1,87

*Abrev.: IMC: índice de masa corporal; HTA: hipertensión arterial; DM: Diabetes Mellitus; DL: dislipemia; EIM: espesor-intima media; VOP: velocidad de onda de pulso*

#### 4.2.1.3. COMPOSICIÓN CORPORAL

Al utilizar la BIS encontramos un IMC medio de  $27,4 \pm 6,4 \text{ Kg/m}^2$ , una media de agua extracelular (ECW) de  $15,86 \pm 3,1 \text{ L}$ , y de agua intracelular (ICW) de  $16,88 \pm 4,4 \text{ L}$ . El cociente medio ECW/ICW fue de  $0,9 \pm 0,1$ .

Con respecto al estado de hidratación interpretada por OH, el 85,2 % tenían sobrehidratación, con una sobrecarga media de  $2,7 \pm 1,6 \text{ L}$ .

Si la sobrehidratación se interpretaba por OH/ECW, encontramos que el 55,5% estaban sobrehidratados, con una media de  $16,9 \pm 8\%$ .

El índice de tejido graso (FTI) fue de  $11,9 \pm 7 \text{ Kg/m}^2$ , y el índice de masa magra (LTI) de  $14,8 \pm 3,7 \text{ Kg/m}^2$ .

Encontramos que los hallazgos obtenidos por BIS fueron muy similares a los extraídos de la Densitometría-DXA. La media de IMC según BIS ( $27,4 \pm 6,4 \text{ Kg/m}^2$ ) fue muy parecida al IMCc, y al valor dado por la Densitometría-DXA (BMI) de  $30,8 \pm 6,3 \text{ Kg/m}^2$ , mostrando una alta correlación positiva entre los tres (**Tabla 14**).

Por su parte, el FTI tuvo una alta correlación positiva con el valor de masa grasa de la Densitometría-DXA (FATmass) de  $11,9 \pm 5,5$  (**Tabla 15**).

**Tabla 14. Correlación entre los distintos métodos en el cálculo de índice de masa corporal**

		IMCc	IMC	BMI
IMCc	Pearson's r	—		
	p-value	—		
	Spearman's rho	—		
	p-value	—		
IMC	Pearson's r	0.95211	—	
	p-value	<.00001	—	
	Spearman's rho	0.97887	—	
	p-value	<.00001	—	
BMI	Pearson's r	0.98443	0.98318	—
	p-value	<.00001	<.00001	—
	Spearman's rho	0.97576	0.97576	—
	p-value	<.00001	<.00001	—

*Abrev.: IMCc: índice masa corporal calculado, IMC: índice masa corporal, BMI: body mass index*

**Tabla 15. Correlación entre masa grasa obtenida por densitometría ósea y masa grasa obtenido por bioimpedancia eléctrica espectroscópica**

		FATmass	FTI
FATmass	Spearman's rho	—	—
	p-value	—	—
FTI	Spearman's rho	0.86667**	—
	p-value	0.00268	—

Note. \*  $p < .05$ , \*\*  $p < .01$ , \*\*\*  $p < .001$

Abrev.: FTI: fat tissue index. FATmass: masa grasa

Por último, la mediana de leptina fue de 6,3 ng/mL (IQR 14,5), con diferencias muy significativas según sexo ( $p < 0,00001$ ), siendo en hombres de 4,4 ng/mL (IQR 2,9) y en mujeres de 23,2 ng/ml (IQR 24,5).

#### 4.2.1.4. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Estudiamos la relación entre los distintos FRCV en el SD.

No encontramos relación entre IMC e hipercolesterolemia ( $\rho$  Spearman=0,1,  $p=0,35$ ), pero sí entre IMC e hipertrigliceridemia ( $\rho$  Spearman=0,39,  $p=0,0009$ ).

No existía relación entre IMC e HTA ( $p=0,62$ ), pero si encontramos una correlación positiva entre IMC y TAS ( $p=0,02$ ) que no se cumplía entre IMC y TAD ( $p=0,1$ ) (**Tabla 16**).

Tampoco encontramos relación entre IMC e IR según CKD-EPI ( $p=0,52$ ), con un IMC medio de 29,3 Kg/m<sup>2</sup> en pacientes con IR; y de 27,1 Kg/m<sup>2</sup> en pacientes sin IR.

**Tabla 16. Correlación entre índice de masa corporal con tensión arterial sistólica y tensión arterial diastólica**

Variable		IMC	TAs	TAd
1. IMC	n	—		
	Spearman's rho	—		
	p-value	—		
2. TAs	n	81	—	
	Spearman's rho	0.243420*	—	
	p-value	0.028540	—	
3. TAd	n	81	81	—
	Spearman's rho	0.183306	0.485027***	—
	p-value	0.101417	0.000004	—

\* p < .05, \*\* p < .01, \*\*\* p < .001

Respecto al ácido úrico, no encontramos relación con la HTA, si bien éste era más alto en hipertensos (6,4 mg/dl frente a 5,8 mg/dl), la diferencia no fue significativa ( $p=0,43$ ). Si encontramos sin embargo relación entre ácido úrico e IR (6,6 mg/dl frente a 5,7 mg/dl, con una  $p<0,05$ ), y entre ácido úrico y obesidad (6,4 mg/dl en obesos frente a 5,8 mg/dl en no obesos, con una  $p<0,05$ ) (**Figura 4**).

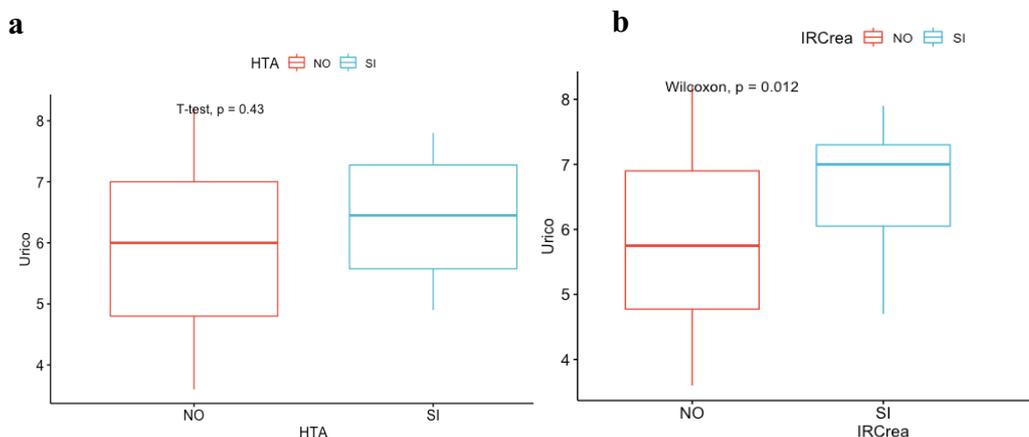
Además, en el análisis bivalente encontramos que los pacientes con hiperuricemia tenían más prevalencia de los distintos FRCV, con un 8,3% de HTA, un 33,3% de IR y un 45,8% de obesidad, si bien solo existían diferencias significativas en obesidad ( $p<0,01$ ) (**Tabla 17**).

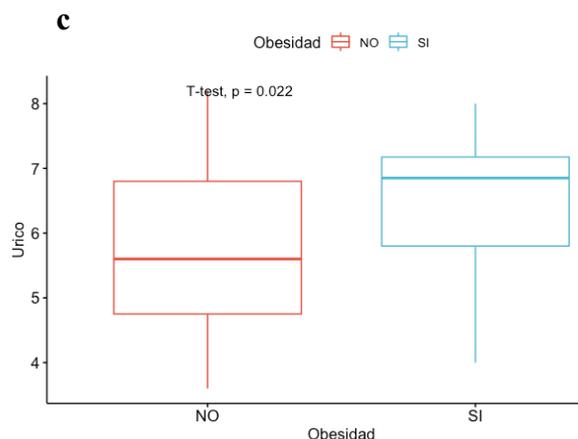
**Figura 4. Correlación entre ácido úrico y factores de riesgo cardiovascular**

**a. Correlación entre ácido úrico e hipertensión arterial**

**b. Correlación entre ácido úrico e insuficiencia renal**

**c. Correlación entre ácido úrico y obesidad**





**Tabla 17. Diferencias entre los factores de riesgo cardiovascular en los sujetos con y sin hiperuricemia en la población con síndrome de Down estudiada**

Variable	Hiperuricemia ( n= 47 )	No hiperuricemia ( n= 24 )	P
		8,3	0,48
IR (%)	18,8	33,3	0,07
Obesidad (%)	19,14	45,8	0,01

Se encontró relación entre GIM y la variable HTA ( $p=0,03$ ), siendo el EIM medio en hipertensos de 0,62 mm frente a 0,53 mm en no hipertensos.

No encontramos relación entre GIM y las variables DL, obesidad e hipertrigliceridemia.

La VOP se correlacionó con HTA ( $p=0,01$ ), con una VOP media de 9,1 m/seg en hipertensos frente a 6,7 m/seg en no hipertensos. También se encontró relación entre VOP y DL ( $p=0,04$ ) e hipertrigliceridemia ( $p=0,02$ ).

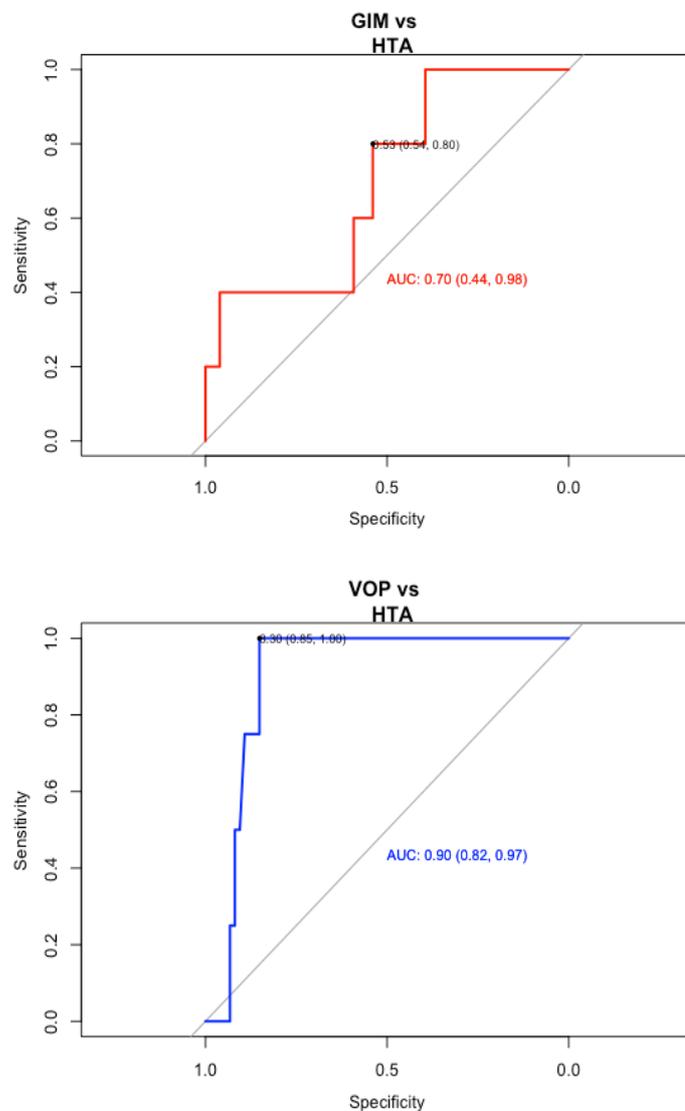
No se encontró sin embargo relación entre VOP y obesidad ( $p=0,6$ ), ni entre VOP y FC (R Spearman 0,04,  $p=0,66$ ).

Se realizaron curvas ROC para predecir el diagnóstico de HTA a través de GIM y VOP.

Respecto a GIM encontramos un punto de corte de 0,528 mm con una Sensibilidad (S) de 80% y una Especificidad (E) de 53,9%, con un AUC de 0,70 (IC 95% 0,44 a 0,98).

Sin embargo, la curva ROC de VOP tenía un punto de corte de 8,3 m/seg, con una S del 100% y una E del 85% (AUC de 0,9; IC 95% 0,82 a 0,97), (**Figura 5**).

**Figura 5. Curvas ROC predictivas de hipertensión arterial a través de grosor intima-media y velocidad onda de pulso**



La curva ROC de GIM con DL mostraba una S de 84,6% y una E 53,7% (AUC de 0,66; IC 95% 0,51 a 0,80), siendo poco exacto en la predicción de DL.

Por su parte, VOP tampoco resultó ser buen predictor de DL, con una S de 69,2% y una E de 55,7 % (AUC de 0,67; IC 95% 0,52 a 0,82).

#### 4.2.1.5. ESTUDIO DE LA FUNCIÓN RENAL

El tamaño medio del riñón derecho fue de  $9,4 \pm 0,9$  cm, y el del riñón izquierdo de  $9,4 \pm 0,8$ cm. Solo un paciente tenía una anomalía renal (1,2%), una hidronefrosis unilateral. En relación a la función renal, la creatinina media fue de  $0,97 \pm 0,17$  mg/dl, con una media de FG según CKD-EPI de  $88 \pm 17$  ml/min/ $1,73\text{m}^2$ ; que tras ajustar para la SC situó a la media de FG en  $79 \pm 20$  ml/min.

La cistatina C media fue  $1,29 \pm 0,18$  mg/L, considerándose según las recomendaciones de la técnica, un intervalo de referencia de 0,53-0,95 mg/l para personas sin historia de enfermedad renal<sup>84,151</sup>.

Por último, el FG medio tras la fórmula de Hoek fue de  $58 \pm 8$ .

Así, según el método utilizado para el diagnóstico de insuficiencia renal, encontramos distintos resultados.

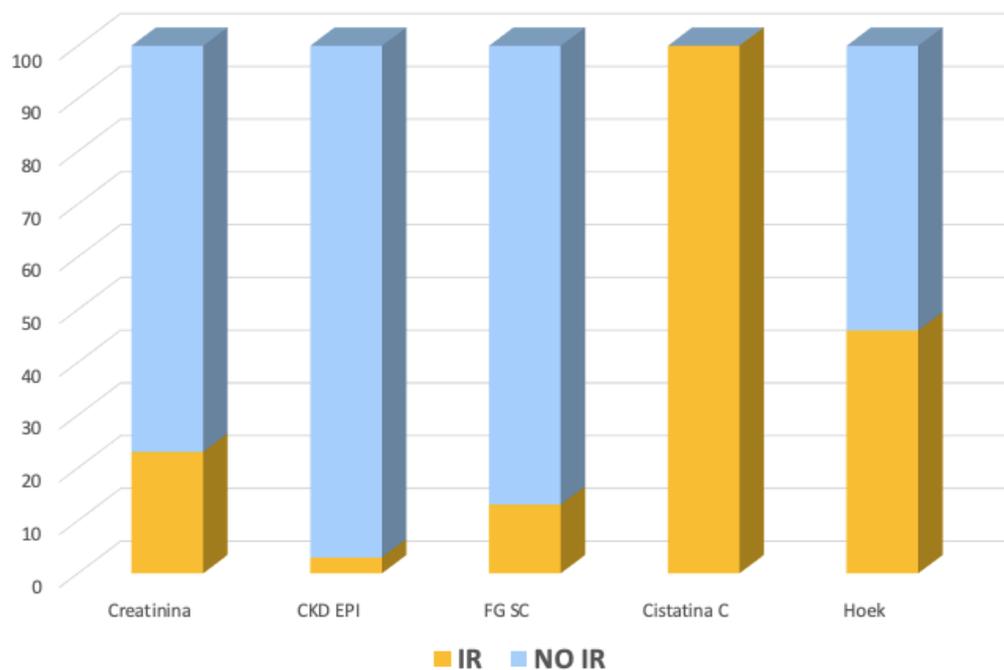
El porcentaje de insuficiencia renal según el valor de creatinina (creatinina  $>1,1$  mg/dl) fue de 23%; según el FG CKD-EPI (FG  $<60$  ml/min) de 3,8%; y según el FG ajustado a SC (FG  $<60$  ml/min) de 13%.

Por otro lado, si utilizamos el valor de cistatina C, y consideramos que un valor  $>0,95$  mg/l diagnostica la ERC (FG  $<60$  ml/min/ $1,73$  m<sup>2</sup>) con una sensibilidad de un 92% y una especificidad de un 82,2%<sup>89</sup>, encontraríamos que el 100% tendrían insuficiencia renal, con una cistatina media de  $1,29$  mg/l  $\pm 0,18$  (**Tabla 18**)(**Figura 6**).

Tabla 18. Frecuencias de insuficiencia renal según los distintos métodos

Variable	Nivel	N	Total	Porcentaje
			78	0.96154
				0.03846
IR Hoek	NO	19	35	0.54286
	SI	16	35	0.45714
IR Creatinina	NO	60	78	0.76923
	SI	18	78	0.23077
IR Cistatina C	SI	35	35	1.00000
FG -SC	NO	60	69	0.86957
	SI	9	69	0.13043

Figura 6. Frecuencias de insuficiencia renal según los distintos métodos



Para los distintos métodos de diagnóstico de insuficiencia renal establecimos mediante curvas ROC puntos de corte de cistatina C que maximizaban la mejor S y E; por debajo de los cuales descartamos insuficiencia renal en el caso de FG según SC, CKD-EPI y fórmula Hoek ( $S = 1$ ).

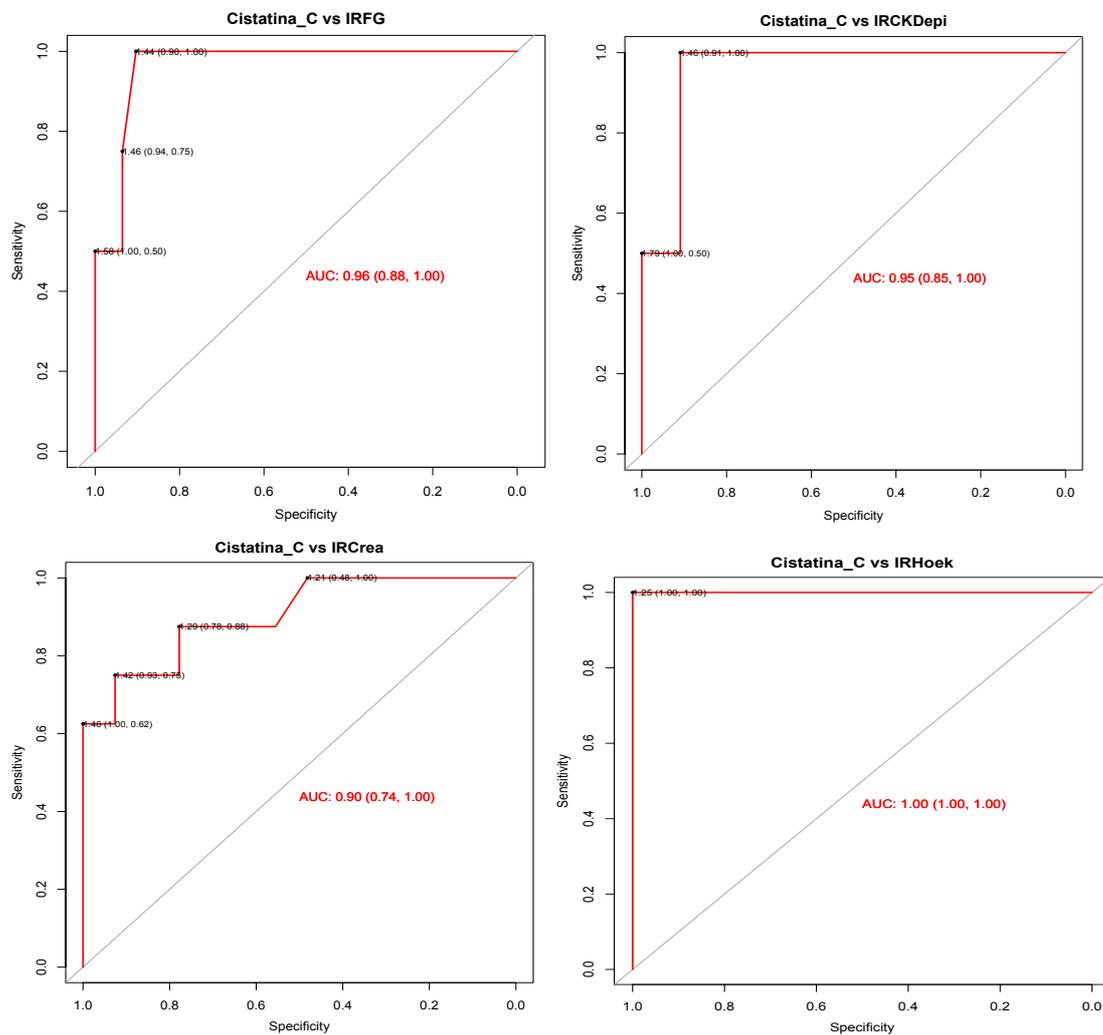
Respecto al FG ajustado a SC el punto de corte de cistatina C fue de 1,44 mg/l, con una S de 1 (IC 95% 0,39-1), una E de 0,90 (IC 95% 0,74-0,97) y un área bajo la curva (AUC) de 0,96 (0,88-1); suponiendo el diagnóstico de un 20 % de IR, con una exactitud del 96%.

Para FG según CKD-EPI el punto de corte fue de 1,46 mg/l, con S de 1 (IC 95% 0,15-1), E de 0,90 (IC 95% 0,75-0,98), y un AUC de 0,95 (0,85-1); diagnosticando de IR al 14,28% con un 95% de certeza.

Para IR según Creatinina encontramos un punto de 1,29 mg/l, con una S de 0,87 (IC 95% 0,47-0,99), E de 0,77 (IC 95% 0,57-0,91), y un AUC de 0,90 (0,74- 1); con el diagnóstico de un 34,28% de IR con un 90% exactitud.

Por último, para FG según Hoek, el punto de corte de cistatina C fue de 1,25 mg/l, con una S de 1 (IC 95% 0,79-1), E de 1 (IC 95% 0,82-1), y un AUC de 1 (1,1); con una seguridad del 100% en el diagnóstico de IR en el 42,85% de los pacientes (**Figura 7**).

**Figura 7. Curvas ROC para puntos de corte de cistatina C en insuficiencia renal según los distintos métodos**



La cistatina C aumentó con la edad, pero no de forma significativa (**Figura 8**); ni tampoco tras estratificarlo por sexo ( mujer:  $r=0,19$ ;  $p=0,46$ ; hombre:  $r=0,28$ ;  $p=0,27$ ).

No encontramos asociación entre la cistatina C y los distintos FRCV, ni al considerar éstos de forma cuantitativa (TAD, TAD, IMC, CT, LDL, TG ) (**Tabla 19**), ni de forma cualitativa ( HTA, DL, hipertriglicidiremia, obesidad ) (**Tabla 20**).

Figura 8. Correlación entre Cistatina C y edad

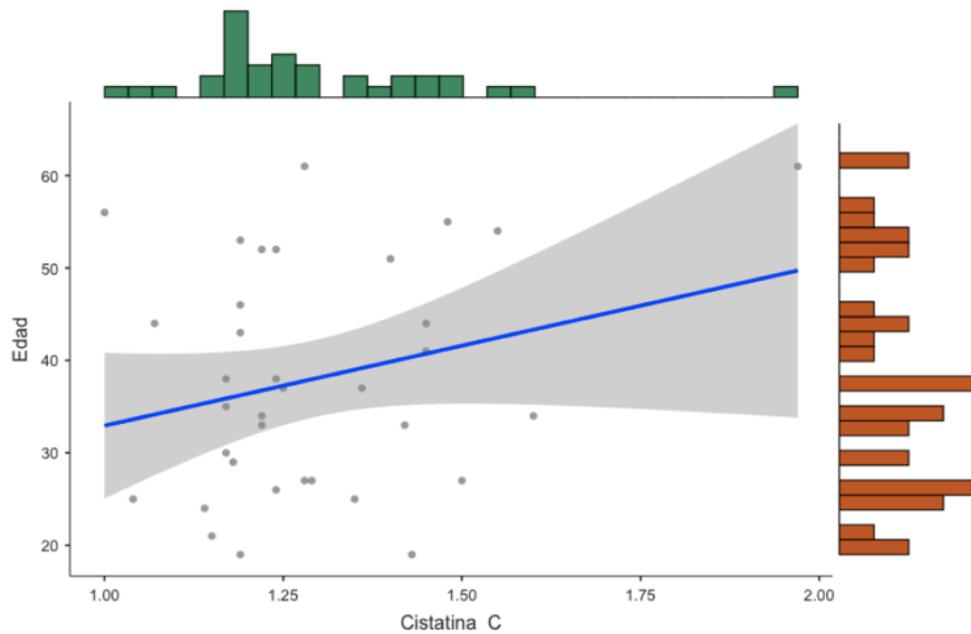


Tabla 19. Correlaciones entre factores de riesgo cardiovascular cuantitativos y Cistatina C

Variable		Cistatina
		35
		-0.33250
		0.05099
<b>2. TAd</b>	n	35
	Pearson's r	-0.27505
	p-value	0.10979
<b>3. IMC</b>	n	35
	Pearson's r	-0.06146
	p-value	0.72579
<b>4. CT</b>	n	35
	Pearson's r	-0.11604
	p-value	0.50679
<b>5. LDL</b>	n	19
	Pearson's r	0.01302
	p-value	0.95780
<b>6. TG</b>	n	33
	Pearson's r	-0.03258
	p-value	0.85718

**Tabla 20. Correlaciones entre factores de riesgo cardiovascular cualitativos y Cistatina C**

HTA		Statistic	p
Cistatina_C	Mann-Whiney U	2.00000	0.15040

DL		Statistic	p
Cistatina_C	Mann-Whitney U	76.00000	0.32270

Hipertrigliceridemia		Statistic	p
Cistatina_C	Mann-Whitney U	43.00000	0.9250

Obesidad		Statistic	p
Cistatina_C	Mann-Whitney U	117.00000	0.31974

#### 4.2.1.6. ESTUDIO DEL METABOLISMO MINERAL OSEO

Respecto a los marcadores del metabolismo mineral óseo, encontramos una media de calcio de  $9,3 \pm 0,3$  mg/dl, de  $3,62 \pm 0,4$  mg/dl de fósforo, de  $29,5$  ng/ml  $\pm 15$  de vitamina D,  $47,7 \pm 25,4$  pg/mL de PTHi, y  $74 \pm 17,24$  UI/L de fosfatasa alcalina.

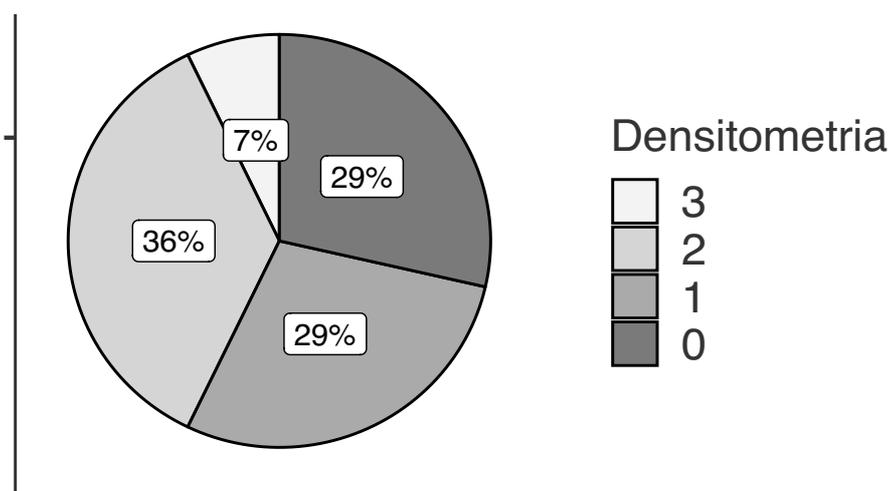
La media de osteocalcina fue de  $30,04$  ng/mL, la de fosfatasa ácida tartrato-resistente (TRAP) de  $2,41$  UI/L, la de propéptido N-terminal del procolágeno de tipo 1 (P1NP) de  $71,84$  ng/mL, y la de beta crosslaps de  $531,7$  ng/mL (**Tabla 21**).

**Tabla 21. Valores de fosfatasa ácida tartrato-resistente , propéptido N-terminal del procolágeno de tipo 1, beta-crosslaps y osteocalcina en Down**

	TRAP	P1NP	Beta_Cross	Osteocalcina
N	33	34	67	67
Missing	48	47	14	14
Mean	2.41485	71.84235	531.70000	30.04478
Std. error mean	0.08065	5.30177	28.36968	1.18875
95% CI mean lower bound	2.25678	61.45108	476.09645	27.71487
95% CI mean upper bound	2.57291	82.23363	587.30355	32.37469
Median	2.47000	63.12500	480.50000	28.00000
Standard deviation	0.46328	30.91436	232.21584	9.73035
IQR	0.60000	42.70250	272.25000	10.50000
Minimum	1.09000	30.28000	139.60000	13.00000
Maximum	3.23000	160.70000	1303.00000	61.00000

La valoración de la densidad de masa ósea la encontramos en los resultados del T score de la Densitometría. De los 14 pacientes a los que se realizó esta, cuatro tenían valores normales (29%), cuatro osteopenia (29%), cinco osteoporosis (36 %) y 1 paciente osteoporosis severa (7%) (**Figura 9**).

**Figura 9. Valoración de la densidad mineral ósea según T score**



0= normal , 1= osteopenia , 2=osteoporosis, 3=osteoporosis severa

La mediana de FGF-23 en SD fue de 101,25 ng/ml (IQR 77,3), no existiendo diferencias significativas según el sexo ( $p=0,11$ ), con una mediana de 87,4 ng/ml en

hombres frente a 118,1 ng/ml en mujeres. Tampoco encontramos diferencias significativas con la edad ( $p=0,95$ ).

Analizamos la asociación entre FGF-23 y los distintos FRCV, no encontrando relación con ninguno de ellos, ni con TAS ( $p=0,46$ ), ni con TAD ( $p=0,95$ ), ni con DL ( $P=0,98$ ), ni con obesidad ( $p=0,31$ ).

Al estudiar el comportamiento de FGF-23 en los pacientes con SD según tuviesen o no IR (FG CKD-EPI), encontramos que éste era significativamente superior en aquellos que tenían IR con una mediana de FGF 23 de 394,5 ng/ml frente a 101,2 ng/ml en aquellos que no la padecían ( $p=0,03$ ).

Respecto a Klotho, la media en SD fue de  $0,671 \pm 0,514$  pg/ml, sin existir diferencias significativas según el sexo ( $p=0,96$ ), con un Klotho medio de 0,64 en hombres y de 0,69 en mujeres. Tampoco existían diferencias significativas según la edad ( $p=0,48$ ), y no presentó correlación con ninguno de los FRCV, ni con TAS ( $p=0,25$ ), ni con TAD ( $p=0,17$ ), ni con DL ( $p=0,32$ ) ni con obesidad ( $p=0,96$ ).

Por último, analizamos Klotho en los grupos establecidos según la densidad mineral ósea, encontrando que el grupo 0 (normal) tenía un Klotho medio de  $0,53 \pm 0,24$ , el grupo 1 (osteopenia) una media de  $0,38 \pm 0,28$ , y el grupo 2 y 3 (osteoporosis) un klotho medio de  $0,57 \pm 0,34$  (probablemente este último resultado esté sesgado por el escaso tamaño muestral, ya que solo dos pacientes con osteoporosis disponían de datos de Klotho).

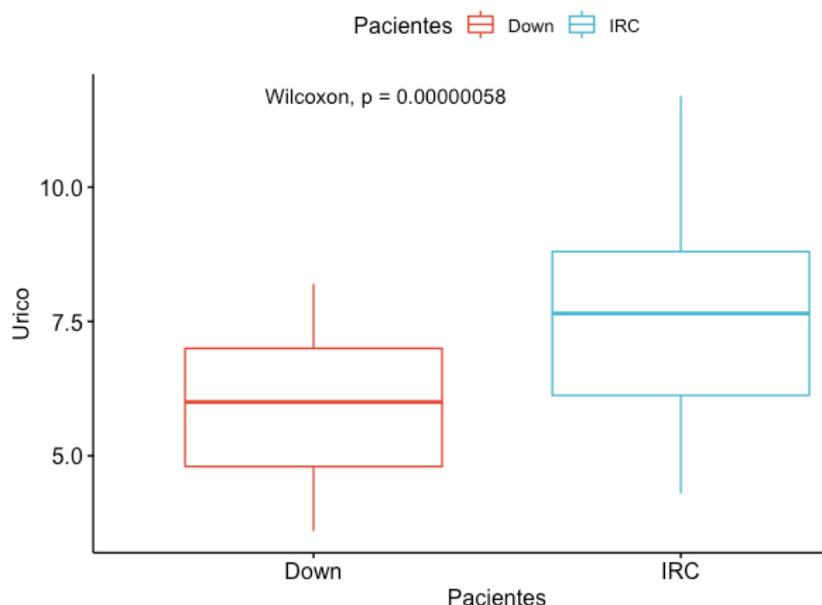
#### **4.2.2. ESTUDIO DEL PACIENTE CON SINDROME DE DOWN RESPECTO A LA POBLACIÓN SANA Y CON IRC**

#### 4.2.2.1. FRCV Y FUNCION RENAL

Comparamos los pacientes con SD con aquellos con IRC, encontrando que tanto la prevalencia de DL, como la media de CT era más alta en SD. Objetivamos un 19,4% de DL en SD frente a un 17,3% en IRC, si bien no existían diferencias significativas ( $p=0,78$ ). El CT medio fue de  $188 \pm 36$  mg/dl en SD, frente a  $172 \pm 40$  mg/dl en IRC. La hipertrigliceridemia la padecían el 10,3% de los pacientes con SD, con un valor de TG medio de  $96 \pm 39$  mg/dl; frente a un 30,4% de los pacientes con IRC, con una significación estadística de  $p=0.006$  entre ambos.

Respecto al ácido úrico la media en los pacientes con IRC fue más elevada, de  $7,5 \pm 1,7$  mg/dl frente a  $5,9 \pm 1,2$  mg/dl en SD, con una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,00001$ ) (**Figura 10**); teniendo los pacientes con IRC una prevalencia de hiperuricemia de hasta un 65,2 %, respecto a un 28,4% en SD.

**Figura 10. Comparación de medias de ácido úrico entre pacientes con síndrome de Down e insuficiencia renal crónica**

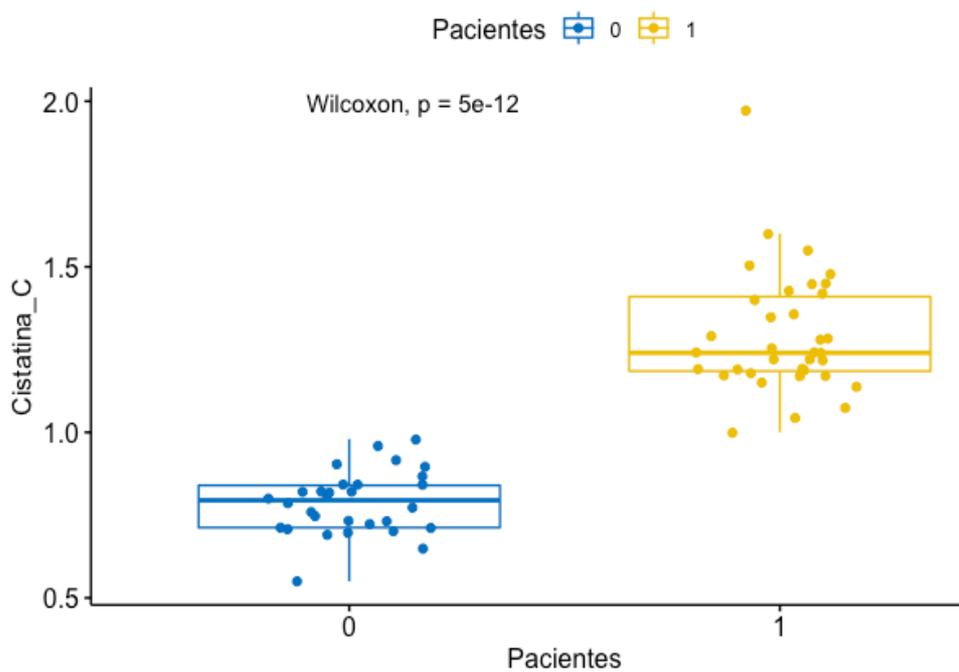


Como parte del estudio de la función renal, analizamos los valores de creatinina C. Si tenemos en cuenta que un valor de creatinina C  $>0,95$  mg/l diagnostica la ERC (FG  $<60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) con una sensibilidad de un 92% y una especificidad de un 82,2%<sup>89</sup>, encontraríamos que el 100% de los pacientes con SD tendrían insuficiencia renal, con una creatinina C media de  $1,29 \pm 0,18$  mg/l; que contrastaba con una creatinina

C media en la población sana control de  $0,78 \pm 0,09$  mg/l con una diferencia significativamente estadística ( $p < 0.0001$ ) (**Figura 11**).

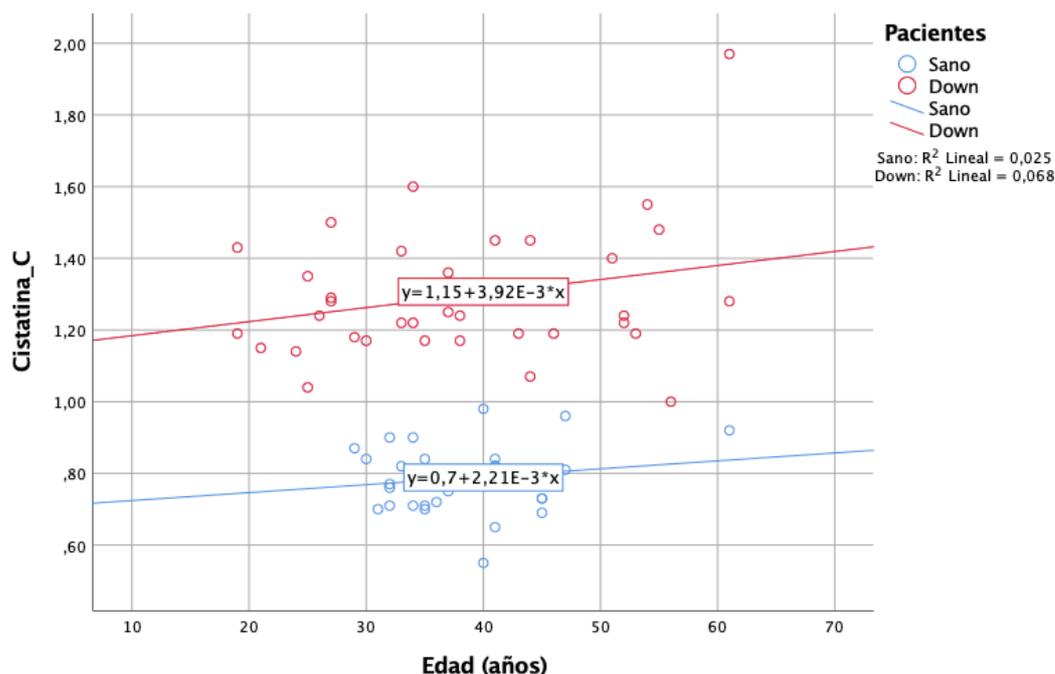
La cistatina C aumentó con la edad tanto en sanos como en SD, pero en ninguno de ellos lo hizo de forma significativa (**Figura 12**).

**Figura 11. Comparación de Cistatina C en sanos y en síndrome de Down.**



0: sanos , 1: down

**Figura 12. Correlación entre Cistatina C y edad en población con síndrome de Down y población sana**



#### 4.2.2.2. METABOLISMO MINERAL OSEO

##### a. Pacientes son SD frente a IRC

Respecto a los marcadores del metabolismo mineral óseo, empezamos comparando los pacientes con SD con aquellos con IRC.

Encontramos diferencias estadísticamente significativas en vitamina D ( $p < 0,005$ ), con una mediana de 25,5 ng/ml (IQR 21) en Down, respecto a 19,9 ng/ml (IQR 12,15) en ERC; en PTHi ( $p < 0,00005$ ) con una mediana de 44 pg/ml en Down (IQR 26,25) frente a una mediana de 141,75 pg/ml (IQR 80,48) en ERC; y en fosfatasa alcalina ( $p < 0,05$ ) con una mediana de 72 UI/L en Down (IQR 20,25) respecto a una mediana de 80 UI/L (IQR 38) en ERC.

No encontramos sin embargo diferencias respecto a calcio ( $p = 0,57$ ), con una mediana de 9,3 mg/dl (IQR 0,40) en Down frente a 9,3 mg/dl (IQR 0,67) en ERC; ni en fósforo ( $p = 0,19$ ) con una mediana de 3,55 mg/dl (IQR 0,57) en Down respecto a 3,45 mg/dl (IQR 0,97) en ERC.

### b. Pacientes son SD frente a sanos

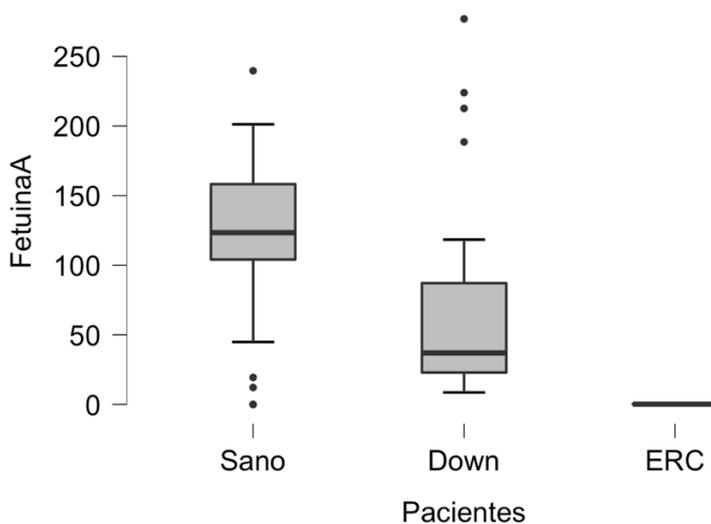
En pacientes con SD la mediana de P1NP fue de 63,12 ng/ml (IQR 42,7) respecto a una mediana de 55,18 ng/ml en sanos (IQR 18,8), con diferencias significativas entre ellos ( $p=0,02$ ).

Por su parte la leptina fue inferior en SD, con una mediana de 4,4 ng/ml (IQR 2,9) en hombres y de 23,2 ng/ml (IQR 24,5) en mujeres; frente a una mediana de leptina de 7,2 en hombres y de 24,5 ng/ml en mujeres (valores de referencia para una población representativa de la población española  $\geq 18$  años)<sup>51</sup>.

### c. Pacientes con SD frente a población sana y con IRC

Encontramos una mediana de fetuina A de 37 picog/ml (IQR 64,2) en pacientes Down, una mediana de 0,2 picog/mL (IQR 0,17) en pacientes con ERC, y de 123,4 picog/mL (IQR 54,1) en sanos, con diferencias significativas entre ellos ( $p < 0,000001$ ) (**Figura 13**).

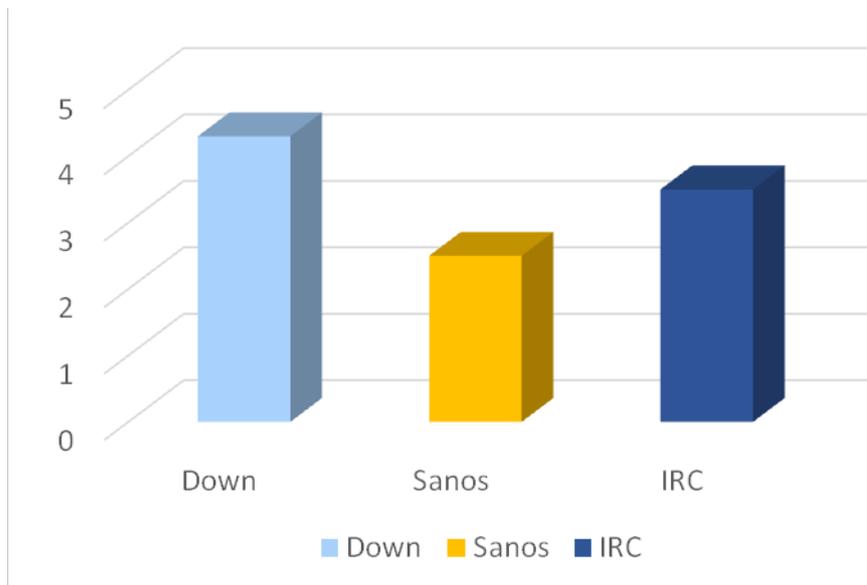
**Figura 13. Comparación de fetuina A entre sanos, pacientes con síndrome de Down y pacientes con insuficiencia renal crónica**



La mediana de FGF-23 en SD fue de 101,25 pg/ml (IQR 77,3), resultado muy superior al valor medio de referencia en la población sana recogido en la literatura de 29,23

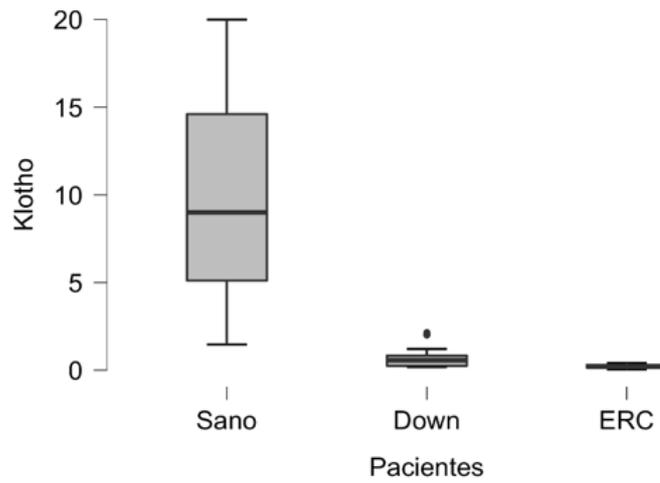
pg/ml<sup>153</sup>, y al de nuestra muestra con IRC de 79,4 pg/ml (IQR 121,8) (**Figura 14**).

**Figura 14. Comparación de FGF-23 entre síndrome de Down, sanos e insuficiencia renal crónica**



Por último, comparamos klotho encontrando una media en pacientes Down de  $0,671 \pm 0,514$  ng/ml, frente a un klotho medio de  $0,219 \pm 0,114$  ng/ml en ERC y de  $9,835 \pm 5,586$  ng/m en sanos (**Figura 15**); mostrándose diferencias significativas entre ellos en las comparaciones dos a dos ( $p < 0,00001$ ) (**Tabla 22**).

**Figura 15. Klotho medio en sanos, pacientes con síndrome de Down y pacientes con insuficiencia renal crónica**



**Tabla 22. Comparación de Klotho entre pacientes sanos, pacientes con síndrome de Down y pacientes con insuficiencia renal crónica.**

Pairwise comparisons  - Klotho			
		W	p
Sano	Down	-9.87392	<.00001
Sano	ERC	-10.47403	<.00001
Down	ERC	-7.61304	<.00001

## 5. DISCUSIÓN

### **5.1. RELEVANCIA Y APLICABILIDAD DEL TRABAJO**

El síndrome de Down es actualmente un importante problema de salud pública, ocurriendo en 1 de 800 nacimientos en todo el mundo<sup>3</sup>. Las peculiaridades clínicas y la trayectoria de vida de las personas con SD son muy complejas, habiendo sido hasta hoy poco estudiadas. Con el aumento de la supervivencia en la edad adulta tardía surge la mayor necesidad de proporcionar una atención médica especializada e individualizada en función de las necesidades propias de esta población.

Con este estudio, que es el más extenso respecto a las características basales y comorbilidades en la población con SD, pretendemos ampliar el área de conocimiento de esta patología y de su entorno, y así generar mayor asistencia social en forma de ayudas para su correcto desarrollo.

Así mismo, esperamos que se genere un entendimiento más global de la persona con SD y puedan aumentar los recursos tanto médicos como de investigación, siendo evidente que uno de los objetivos que nos ha movido a la realización de este proyecto no es el puramente científico, si no también el social con las personas con SD y sus familiares.

Pretendemos también validar un método de detección más precoz para el diagnóstico de insuficiencia renal en personas con SD, ya que muchos de los factores que aceleran dicho deterioro son modificables. Así, con un diagnóstico temprano, podremos actuar sobre dichos factores previniendo su progresión y minimizando las múltiples complicaciones derivadas de la insuficiencia renal, para así mejorar la calidad y el pronóstico de vida.

Por otro lado, la realización de este estudio y sus resultados serán aplicables no solo a la población con SD, sino también a la población general, ya que persigue ayudar a esclarecer la explicación fisiopatológica del desarrollo de la arterioesclerosis como objetivo principal.

Creemos por tanto que la aplicabilidad de este proyecto presenta una elevada proyección, y el beneficio obtenido puede alcanzar un gran impacto a nivel social y científico.

## **5.2. FACTORES DE RIESGO**

### **CARDIOVASCULAR**

#### **5.2.1. OBESIDAD, DISLIPEMIA Y COMPOSICIÓN CORPORAL**

La OMS sitúa la prevalencia de obesidad alrededor del 13% en la población adulta mundial en 2016<sup>154</sup>, así como la última encuesta Nacional de Salud realizada en España (MSCBS) en 2017 estima un 17,43% obesidad en la población adulta española<sup>155</sup>.

En nuestro estudio encontramos que el 28% de los pacientes con SD eran obesos, con un IMC de  $27,6 \pm 6,1$  Kg/m<sup>2</sup>, y el 19,4 % presentaban dislipemia (CT medio de  $188 \pm 36$  mg/dl); datos muy similares a los recogidos por Real de Asua y colaboradores en 2015<sup>4</sup> que describían un IMC promedio de  $29,2 \pm 6,4$  kg/m<sup>2</sup>, y que corroboran la conocida alta prevalencia de obesidad y dislipemia en esta población.

Sin embargo, a pesar de esto, y aunque pueden parecer fenotípicamente predispuestos, los adultos con SD no tienen una mayor prevalencia de síndrome metabólico ni de DM<sup>27</sup>, sin ser ningún paciente diabético en nuestro estudio, con una hemoglobina glicada media de  $5,3 \pm 0,2$  %; y una prevalencia de DM del 1% en el estudio de Real de Asua y colaboradores<sup>4</sup>.

Así, con la hipótesis de un perfil diferente al del resto de la población que conllevarse a menos trastornos metabólicos, Real de Asua y colaboradores realizaron otro estudio<sup>42</sup> que comparaba pacientes con SD con controles sanos. Midieron el porcentaje total de grasa corporal con BIA, que resultó similar entre los dos grupos, con una pobre correlación con el diagnóstico de obesidad abdominal; explicando dicha subestimación por la distinta distribución corporal de los adultos con SD (estatura y extremidades más cortas y menor masa grasa en los miembros superiores).

Sin embargo, en nuestro estudio hemos encontrado que los valores de de IMC y masa grasa obtenidos por la BIS, son muy similares a los extraídos de la Densitometría-DXA (“*gold estándar*”), pudiendo concluir que la BIS, además de ser un método barato, no invasivo y de simple ejecución, es también un método válido y efectivo para una valoración precisa de la composición corporal en la población con SD.

Es bien conocido por lo recogido en la literatura, la asociación entre la composición corporal y la mortalidad cardiovascular.

Vega y colaboradores realizaron un estudio<sup>156</sup> en pacientes con ERC encontrando que el escaso índice de tejido magro (LTI) era independiente como factor de riesgo de mortalidad, coincidiendo con lo ya publicado previamente por Navaneethan y colaboradores<sup>157</sup>, en cuyo estudio una alta masa magra (medida por DEXA) fue la única variable asociada con un menor riesgo de muerte en la población sana. En ninguno de los estudios previos se encontró asociación entre el índice de tejido graso (FTI) y mortalidad.

En nuestra muestra de SD encontramos un FTI de  $11,9 \pm 7 \text{ Kg/m}^2$ , y un LTI de  $14,8 \pm 3,7 \text{ Kg/m}^2$ , siendo ambos valores menores a los encontrados en estudios realizados en población sana<sup>157</sup> y en ERC<sup>156</sup>.

Si bien, a pesar de encontrar un FTI en SD no muy descendido; un estudio reciente demostró que, a diferencia de la población general, el músculo de las personas con SD no genera un beneficio cardiorrespiratorio<sup>158</sup>. Este fenómeno se explicaba por distintos procesos como la disfunción autonómica o las alteraciones mitocondriales propias del SD que impiden un correcto funcionamiento muscular<sup>159</sup>.

Una vez conocida la importancia de conocer no tanto el IMC, sino el análisis de la composición corporal por su asociación con la supervivencia, parece claro intentar implementar el uso de técnicas como la BIS en nuestra práctica clínica diaria.

Por otra parte, se ha recogido en la literatura la hipótesis de un peculiar equilibrio leptina/adiponectina en el SD, con niveles descendidos de leptina como explicación plausible a un descenso de enfermedad cardiovascular<sup>46,47</sup>, incluido menor riesgo de hipertensión<sup>50</sup>, a pesar de un aumento de obesidad y masa grasa<sup>46,47</sup>. Esto se confirma en nuestro estudio, donde encontramos que la mediana de leptina en SD fue de 6,3 ng/ml (IQR 14,5), valor inferior al dado por la literatura para una población española de referencia (34,5 ng/ml en mujeres y 7,2 ng/ml en hombres)<sup>51</sup>.

Respecto al estado de hidratación, el estudio de Vega y colaboradores<sup>156</sup> no encontró la sobrehidratación (entendida como OH en BIS) como un factor independiente de mortalidad en pacientes con ERC. Sin embargo, en estudios previos realizados en pacientes en hemodiálisis y diálisis peritoneal, la sobrehidratación según el cociente OH/ECW si fue considerado un factor predictivo de mortalidad<sup>148</sup>. De nuestra muestra de pacientes con SD, hasta el 55,5% estaban sobrehidratados según OH/ECW, con una media de  $16,9 \pm 8\%$ ; y hasta el 85,2% tenían sobrehidratación según OH, con una sobrecarga media de  $2,7 \pm 1,6$  L.

Ante esto parece también importante vigilar el estado de hidratación de los pacientes con SD y tomar medidas terapéuticas en los casos necesarios.

### **5.2.2. HIPERTENSIÓN ARTERIAL**

Los factores de riesgo cardiovascular están estrechamente relacionados con el envejecimiento de la población, sin embargo, esta relación entre envejecimiento, HTA y eventos cardiovasculares no se cumple en todas las poblaciones de pacientes<sup>11</sup>.

A lo largo de toda la literatura se recoge una prevalencia mínima de HTA en el SD, lo que contrasta con una prevalencia de HTA en la población española de hasta el 42,6% en el año 2016 según el estudio Di@bet.es<sup>160</sup>.

Real de Asua<sup>42</sup> describió ya en 2014 que los valores de PA eran sustancialmente menores en adultos con SD, no presentando HTA ninguno de los adultos con SD.

Recientemente, Roy-Vallejo y colaboradores han publicado<sup>54</sup> un estudio que describe el perfil hemodinámico predominante en el SD: normotensión, ningún paciente con HTA, FC media  $60 \pm 12$  lpm, hipocronotropismo, resistencias vasculares normales o disminuidas y estado de hipervolemia.

La alteración primaria de este estado hemodinámico parece ser la hipoactividad simpática por una modulación autonómica alterada en esta población<sup>55</sup> con un estado de hipervolemia como mecanismo compensatorio.

Este perfil es el que encontramos también en nuestra muestra de SD, con solo un 6,2% de HTA, PAS media de  $114 \pm 13,4$  mmHg y PAD media de  $68 \pm 11,4$  mmHg. Una FC media de  $63 \pm 11,6$  lpm, y hasta un 55,5% de sobrehidratación según OH/ECW y 85,2% según OH.

### **5.2.3. HIPERURICEMIA**

Se define hiperuricemia como el aumento de los niveles séricos de urato a partir del cual se excede su límite de solubilidad, lo que ocurre, en sentido estricto en el ser humano a una concentración de 6,8 mg/dl<sup>62</sup>. Debido al efecto uricosúrico de los estrógenos, en muchos estudios epidemiológicos el límite superior ha sido fijado en 7 mg/dl en hombres y 6 mg/dl en mujeres<sup>150</sup>.

Varias investigaciones clínicas han objetivado una mayor prevalencia de hiperuricemia en el SD en comparación con la población sana, sin conocerse aún claramente la causa. Hay evidencia de que el aumento de la actividad de algunas enzimas pueda estar relacionado con la disfunción inmunológica característica del SD<sup>73</sup>; así como Manna C y colaboradores encontraron que el hierro no unido a proteínas estaba aumentado respecto a controles de la misma edad, correlacionándose con un aumento de ferritina sérica y ácido úrico<sup>74</sup>.

Niegawa y colaboradores realizaron un estudio en niños con SD<sup>5</sup>, encontrando que la prevalencia de hiperuricemia era de hasta el 23,5%, siendo significativamente mayor en niños (32,3% frente a 10% en niñas,  $p=0.0097$ ), y aumentando de forma significativa con la edad. Atribuyeron esto a una correlación positiva entre los niveles de ácido úrico y los niveles de sulfato de deshidroepiandrosterona que están aumentados en los niños.

En nuestro estudio también obtuvimos una alta prevalencia de hiperuricemia, del 28,4%, valores mucho más elevados de los habituales en la población general en España (7% según los datos del estudio EPISER 2016)<sup>161</sup>.

Al estratificar por sexo encontramos un 2,5% de hiperuricemia en varones y un 30,9% de hiperuricemia en mujeres; ya que tal y como se recoge en la literatura, consideramos un umbral distinto de hiperuricemia según el sexo<sup>62,150</sup>.

La media fue más alta en varones que en mujeres ( $6,3 \pm 1,2$  mg/dl frente a  $5,4 \pm 1,1$  mg/dl respectivamente,  $p < 0,005$ ).

A pesar de este alto porcentaje de hiperuricemia, y de la conocida asociación entre hiperuricemia y el desarrollo de hipertensión y trastornos metabólicos como la obesidad y DM tipo 2<sup>60,61</sup>, nuestra población con SD tuvo escasa prevalencia de HTA (6,2%) y no existió relación entre ácido úrico e HTA ( $p = 0.43$ ); así como ningún paciente era diabético.

Si existió relación entre los niveles de ácido úrico y obesidad ( $p < 0,05$ ), y los pacientes con hiperuricemia tenían hasta un 45,8% de obesidad mostrando significación estadística.

Niveles de AU en el rango superior de la normalidad ( $>5,2$  mg/dl) se han asociado con enfermedad cardiovascular<sup>162</sup>; demostrando numerosos ensayos clínicos que la disminución del AU disminuye el grosor íntima-medio carotídeo, la angina, la hipertrofia ventricular izquierda, la rigidez arterial y los eventos cardiovasculares en sujetos con o sin ERC<sup>163</sup>, asumiendo que niveles menores de AU podrían ser beneficiosos.

Por otro lado, estudios observacionales en la población general han demostrado una intrigante asociación en forma de U entre las demencias y las concentraciones de AU, mostrando su posible papel beneficioso como antioxidante, siendo el sistema nervioso central uno de los órganos donde mayores efectos tenga<sup>65,66,70</sup>.

Así, a la vista de nuestros resultados, la hiperuricemia no parece condicionar mayor desarrollo de enfermedades cardiovasculares, así como su posible actividad antioxidante podría compensar el estrés oxidativo incesante al que está expuesta la población con SD<sup>75</sup>.

Es por ello que a pesar de que la inercia terapéutica clásica nos puede llevar a tratar la hiperuricemia para evitar la gota o eventos cardiovasculares, actualmente no tenemos suficiente evidencia para recomendar este enfoque terapéutico en el SD. Se necesitan más estudios para respaldar el impacto del tratamiento de la hiperuricemia en el SD y su efecto en la función cognitiva.

### **5.3. FUNCIÓN RENAL Y FACTORES ASOCIADOS EN SINDROME DE DOWN**

#### **5.3.1. NUEVAS FORMULAS DE MEDIDA DE FILTRADO GLOMERULAR EN SINDROME DE DOWN**

El aumento de la esperanza de vida en el SD en los últimos años ha generado que esta población empiece a desarrollar patologías propias de edades avanzadas tales como la insuficiencia renal, apenas estudiada en estos sujetos.

En los pocos estudios donde se aborda esta problemática se utiliza la creatinina sérica como parámetro principal, conociéndose actualmente 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 SD, tal y como se ha publicado en un estudio reciente realizado en niños<sup>164</sup>. Así, no es de extrañar que usando el valor de creatinina se detecte una mínima y errónea prevalencia de insuficiencia renal.

En la primera parte de nuestro proyecto revelamos que, si ajustamos el FG para la superficie corporal, la prevalencia de IR se cuadruplica, pasando de un 2,7% según la fórmula clásica de CKD-EPI, a un 9,8% tras el ajuste de FG para la SC. Esta prevalencia de IR en la población con SD resulta superior a la española, que según datos del estudio EPIRCE la sitúan en población general en 6,8%<sup>82</sup>.

Diremos pues que los sujetos con SD presentan una prevalencia de insuficiencia renal oculta e infraestimada por las formulas clásicas para el cálculo del FG, debido a la falta de validación de la creatinina en esta población. Probablemente el problema radica en que los pacientes con SD presentan una estructura renal más pequeña y con menor masa nefronal funcionante que la personas sin SD<sup>165</sup>, lo cual confirmamos con los datos de los pacientes de nuestro centro, que presentaban riñones disminuidos de tamaño (media  $9,4 \pm 0,9$  cm) pero con ecoestructura normal.

En la segunda parte del proyecto ampliamos el estudio de la función renal con los distintos métodos conocidos para el diagnóstico de insuficiencia renal: FG según CKD-EPI, FG ajustado a SC, valores de creatinina, cistatina C y FG según formula de Hoek.

Según el método utilizado encontramos distintos resultados. Según FG CKD-EPI un 3,8% de los pacientes tendrían IR, un 13% según FG ajustado a SC y un 23% según creatinina.

Respecto a la cistatina C, es bien conocida la falta de estandarización, existiendo un amplio rango de valores de referencia en función del método de medida, tipo de anticuerpo, calibrador y población seleccionada<sup>84</sup>. Sin embargo, la mayoría de autores coinciden en un intervalo de referencia dado de 0,53-0,95 mg/l para personas sin historia de enfermedad renal<sup>151</sup>, de modo que un valor de cistatina C mayor de 0,95 mg/l diagnostica IRC con una sensibilidad de un 92% y una especificidad de un 82,2%<sup>89</sup>, y

predice complicaciones cardiovasculares con sensibilidad del 89% y especificidad del 80,2%<sup>166</sup>.

Así, tomando 0,95 mg/l como punto de corte, encontraríamos que un 100% de los pacientes con SD tendrían IR, con una cistatina C media de 1,29 mg/l.

Ante estos resultados, parece claro pensar que los valores plasmáticos de cistatina C no solo se correlacionan con la reducción del FG<sup>84</sup>, sino como ya apuntaban estudios previos, cistatina C es también un marcador de daño vascular temprano<sup>90,92,93</sup>.

Lopez Gomez y colaboradores<sup>90</sup> encontraron en un estudio que la cistatina C sérica estaba elevada en un 27,6% de pacientes con un FG >90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> pero con FRCV (hipertensión esencial, diabetes e hiperlipemia), con respecto a los valores obtenidos en sanos. Por su parte, Kabasawa y colaboradores<sup>93</sup>, concluyeron en su estudio que cistatina C fue la única que se asoció de forma significativa con la asociación de mortalidad por todas las causas.

Sin embargo, los pacientes de nuestra muestra con SD presentaban una prevalencia muy baja de FRCV, sin existir asociación entre éstos y la cistatina C; de modo que el incremento de cistatina C en el Down respecto a la población sana no parece deberse a la relación con el daño vascular.

Lopez y colaboradores<sup>90</sup> encontraron también en su estudio que cistatina C se comportaba como un biomarcador de inflamación, correlacionándose con la proteína C reactiva.

Por otro lado, sabemos que los pacientes con SD padecen múltiples alteraciones inmunológicas y metabólicas que pueden conducir a un aumento de radicales libres, generando un contexto de estrés oxidativo crónico e inflamación a nivel sistémico<sup>46,140,141</sup>, que podría quizás explicar las elevadas cifras de cistatina C encontradas.

Así mismo, estudios recientes ya comentados<sup>90,93</sup>, reflejan que el aumento de cistatina C, más que dependiente de la edad, es dependiente del tiempo de evolución de la patología. En nuestro trabajo recogemos que la cistatina C aumentó con la edad en

sanos y en SD, pero en ninguno de ellos lo hizo de forma significativa, de modo que el mayor tiempo de evolución de SD no supuso un incremento relevante de cistatina C.

Para centrarnos en la cistatina C como marcador de función renal, utilizamos curvas de eficacia diagnóstica ROC para establecer puntos de corte y determinar la capacidad de la cistatina C de predecir un FG  $<60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Realizamos una curva ROC para cada uno de los métodos de diagnóstico de insuficiencia renal.

Encontramos que la que mejor predice la IRC según cistatina C es la fórmula de Hoek, estableciendo un punto de corte de cistatina C de 1,25 mg/l con el diagnóstico de un 42,85% de IRC con un 100% de exactitud, si bien esto está claramente influenciado por la alta correlación entre cistatina C y Hoek.

En segundo lugar el FG ajustado a SC, que con un punto de corte de cistatina C de 1,44 mg/l, diagnosticaba de IR al 20% con una certeza del 96%; frente a un diagnóstico de un 13% de IR según FG ajustado a SC de forma clásica.

Respecto al FG según CKD-EPI, el punto de corte de cistatina C fue de 1,46 mg/l, diagnosticando de IR al 14,28% con un 95% de exactitud; lo cual contrastaba con el 3,8% de IR según la fórmula clásica de FG CKD-EPI.

Así, ajustando las fórmulas clásicas por cistatina C encontramos un porcentaje de IRC en los pacientes con SD mucho más elevado. Esto nos lleva a plantear la necesidad de validar un nuevo método concreto para el diagnóstico correcto de IR 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.

Existen otros biomarcadores de daño renal, dentro de los que se encuentra la Lipocalina relacionada con el Neutrófilo Gelatinasa (NGAL), la Interleucina 18 (IL-18), y la Molécula de daño renal 1 (KIM-1) como los más prometedores.

El rendimiento de estos es variable y depende de la causa de la lesión renal aguda, el entorno clínico, el momento de las mediciones y la comorbilidad del paciente; demostrando más bien un patrón dinámico reflejo de los eventos moleculares y celulares que se producen durante la fase clínica o subclínica del FRA<sup>167</sup>.

Es por ello que no realizamos dichas determinaciones en nuestra población.

Respecto a patologías urológicas en el SD, Málaga y colaboradores<sup>97</sup> encontraron un 7,3% de anomalías radiológicas renales, siendo la prevalencia en nuestro estudio del 1,2%, con un solo paciente que presentaba una hidronefrosis unilateral sin insuficiencia renal asociada.

### **5.3.2. FGF 23 Y KLOTHO: EJE HUESO-VASO-RIÑÓN**

Para comprender mejor el funcionamiento orgánico en el SD, debemos ahondar en el eje riñón-vaso-hueso, donde los biomarcadores FGF-23 y Klotho juegan un papel fundamental.

Sabemos que los niveles elevados de FGF-23 se asocian con un aumento de la mortalidad ajustado para los factores de riesgo cardiovasculares clásicos y para la ERC.

Su rol principal viene marcado por la hiperfosfatemia que induce calcificación vascular y que conlleva a un aumento de la morbimortalidad cardiovascular en la ERC de forma independientemente del FG<sup>110</sup>.

La elevación de FGF-23 es más precoz y más predictiva que los valores de fósforo o vitamina D para marcar la progresión de la ERC<sup>102,104</sup>.

Por su parte, la proteína Klotho ha demostrado tener efectos beneficiosos en el ámbito cardiovascular. En primer lugar como nefroprotector renal, lo cual se explica por sus efectos antioxidantes y antisenescentes aumentando la resistencia celular al daño oxidativo; y en segundo lugar Klotho podría inhibir la calcificación vascular<sup>112</sup>. Así, el déficit de Klotho podría provocar además de dicha calcificación vascular otras patologías como arterioesclerosis, osteoporosis, calcificación ectópica, envejecimiento prematuro, apoptosis y progresión de la ERC<sup>99,113</sup>.

Hasta ahora, sobre FGF-23 y Klotho en SD no había nada recogido en la literatura, encontrando en nuestro estudio nuevos datos interesantes.

Respecto a FGF-23 la mediana en nuestra muestra con IRC fue de 79,4 pg/ml (IQR 121,8), valor superior al de referencia de la población sana según la literatura de 29,2 pg/ml<sup>153</sup>.

Sin embargo, en nuestra muestra con SD, FGF-23 fue más elevado incluso que en IRC, con una mediana de 101,25 pg/ml (IQR 77,3), si bien no existían diferencias significativas entre ambos ( $p=0,68$ ). Si además analizábamos FGF-23 en SD según la función renal, encontrábamos que FGF-23 era significativamente superior en aquellos que tenían IR (según FG CKD EPI) con una mediana de 394,5 ng/ml frente a 101,2 ng/ml en aquellos que no la padecían ( $p=0,03$ ), siendo este valor todavía superior a la población con IRC. Podemos pues afirmar que FGF-23 está muy aumentado en SD, independientemente de la función renal, si bien se eleva aun más en IRC.

Por su parte, el Klotho más bajo lo encontramos en el grupo de IRC, con una media de  $0,219 \pm 0,114$  ng/ml, si bien en SD también resultó muy bajo, de  $0,671 \pm 0,514$  ng/ml. Ambos muy significativamente menores ( $p<0,00001$ ) a los valores obtenidos en sanos de  $9,835 \pm 5,586$  ng/ml.

Encontramos también llamativo que a pesar de la relación descrita entre FGF-23 y Klotho con los factores de riesgo cardiovasculares, ninguno de los dos mostró en nuestro estudio asociación con TAS, TAD, DL ni obesidad.

Tras estos resultados podemos afirmar que Klotho se encuentra disminuido en el SD y FGF 23 aumentado, a pesar de la escasa prevalencia de IR de esta población. Una posible explicación podría ser la comentada estructura renal más pequeña con menor masa nefronal funcionante propia del SD y el envejecimiento celular de los propios túbulos renales, que llevaría a un descenso en la síntesis de Klotho sin una IR acompañante.

Por otro lado, se ha postulado que las citoquinas proinflamatorias y el estrés oxidativo contribuyen también al descenso en la expresión de Klotho a través de modulación epigenética de la metilación o desacetilación del promotor Klotho; dándose ambas situaciones en la población con SD.

Así mismo, este déficit de Klotho en el SD podría ser uno de los responsables de patologías tan prevalentes en esta población como son el envejecimiento prematuro, la apoptosis celular o la osteoporosis de la que hablaremos más adelante<sup>99</sup>.

## **5.4. MARCADORES SUBCLINICOS DE DAÑO CARDIOVASCULAR EN EL SINDROME DE DOWN**

### **5.4.1. ESPESOR O GROSOR INTIMA MEDIA**

El EIM o GIM permite un diagnóstico precoz de la aterosclerosis subclínica proporcionando información sobre la prevalencia y extensión de la enfermedad, siendo un marcador pronóstico<sup>18,19</sup>.

Sabemos que las personas con SD son caracterizadas por el escaso desarrollo de enfermedad vascular subclínica, sin conocerse aún una explicación plausible para las causas de esta protección cardiovascular, por lo que ya en estudios previos, surgió la curiosidad de evaluar el GIM en esta población.

Draheim y colaboradores<sup>27</sup> encontraron que los adultos con SD tenían un EIM más bajo ( $0,43 \pm 0,07$  frente a  $0,48 \pm 0,09$  mm,  $p < 0,001$ ) que los controles. Estando además en el límite bajo del rango de corte que clásicamente define el valor de EIM como normal en adultos (entre 0,4 y 1,0 mm)<sup>21</sup>.

En nuestro estudio el EIM también fue bajo, con una media de  $0,54 \pm 0,10$  mm en varones y  $0,52 \pm 0,07$  mm en mujeres, sin encontrarse diferencias significativas entre ambos. Si encontramos un aumento con la edad de forma muy significativa ( $p < 0,001$ ) tal y como se recoge en otros estudios<sup>21,22</sup>.

Quisimos estudiar la relación entre EIM y los distintos FRCV, encontrando solo relación entre EIM e HTA ( $p=0,03$ ), siendo el EIM medio en hipertensos de 0,62 mm frente a 0,53 mm en no hipertensos.

A su vez, realizamos una curva ROC para predecir el diagnóstico de HTA a través de EIM, encontrando un AUC de 0,70 (IC 95% 0,44 a 0,98) que descartaba a EIM como un buen parámetro para predecir la HTA en SD.

Por último, no encontramos relación entre EIM y las variables DL, obesidad e hipertrigliceridemia, lo cual confirma que la población con SD a pesar de tener un perfil de alta obesidad y DL, podría estar protegido contra la aterosclerosis y mostrar ausencia de daño vascular subclínico.

#### **5.4.2. VELOCIDAD DE ONDA DE PULSO**

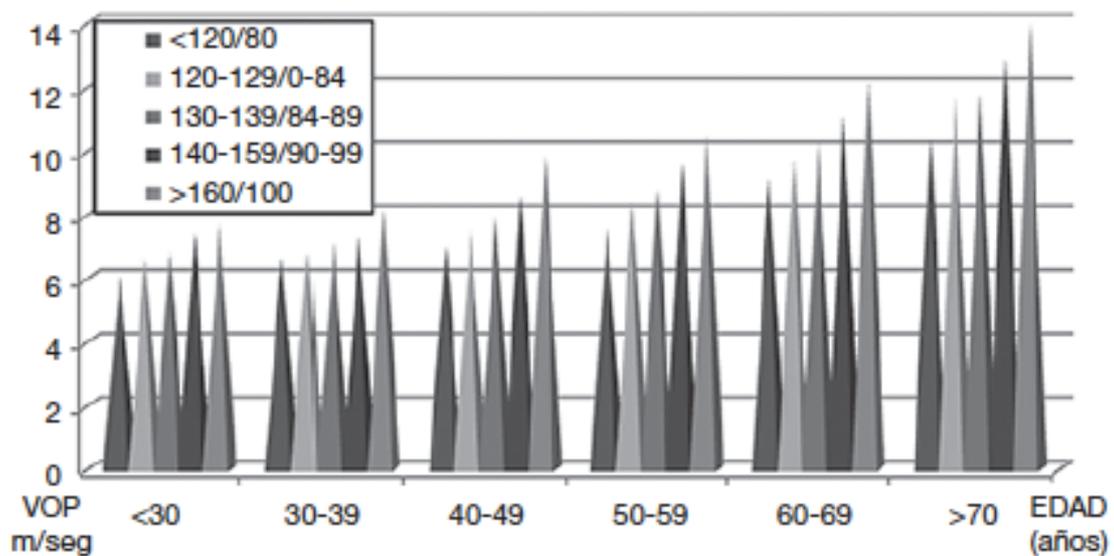
La edad y la hipertensión arterial son los determinantes más importantes del envejecimiento vascular, que en la población general está bien establecido que se traduce en un aumento progresivo de la rigidez de las arterias grandes, siendo un predictor independiente de la VOP<sup>32</sup>. Otros factores como el IMC y la FC, también han sido también propuestos en la influencia de los cambios funcionales y/ o estructurales de las arterias<sup>37</sup>.

Así, la VOP no es un valor estático, sino que debe correlacionarse con la edad y los factores de riesgo (el más importante la HTA)<sup>168</sup>. Para sujetos sin FRCV, los valores normales de VOP oscilan entre 6 en <30 años y hasta 10 en >70 años (**Tabla 23**), aumentando dichos valores de referencia conforme aumentan las cifras de TA (**Figura 16**)<sup>169</sup>.

**Tabla 23. Valores normales de velocidad de onda de pulso en sujetos sin enfermedad cardiovascular ni diabetes y libres de tratamiento antihipertensivo o hipolipemiante, con presión arterial óptima o normal**

EDAD	PROMEDIO (+- 2 SD)	MEDIANA (10-90 PC)
<30	6,2 (4,7-7,6)	6,1 (5,3-7,1)
30-39	6,5 (3,8-9,2)	6,4 (5,2-8)
40-49	7,2 (4,6-9,8)	6,9 (5,9-8,6)
50-59	8,3 (4,5-12,1)	8,1 (6,3-10)
60-69	10,3 (5,5-15)	9,7 (7,9-13,1)
<70	10,9 (5,5-16,3)	10,6(8,0-14,6)

**Figura 16. Valores de referencia de velocidad de onda de pulso en relación a edad y presión arterial**



En las personas con SD no existe apenas información sobre el estado de las arterias. Podríamos presuponer un deterioro estructural y funcional temprano de las arterias en el SD condicionado por el envejecimiento acelerado, el estado inflamatorio, y la prevalencia de obesidad y DL propias de esta población, con el consecuente incremento en la VOP<sup>170</sup>. Sin embargo, Rodrigues y colaboradores<sup>37</sup> encontraron que la VOP en los SD era significativamente menor que en el grupo de control, aunque tras el ajuste por la presión arterial sistólica la significación estadística desaparecía, confirmando la importancia de la presión arterial como un determinante de la rigidez arterial.

Así mismo, los pacientes con SD de nuestro estudio, edad media  $39 \pm 12$  años, tenían una VOP media de  $7,1 \pm 1,98$  m/seg en varones y  $6,5 \pm 1,87$  m/seg en mujeres, valores prácticamente idénticos a la población sana<sup>169</sup>.

Esta contradicción podría venir dada por los valores más bajos de presión arterial en el SD (PAS  $114 \pm 13,4$  mmHg; PAD  $68 \pm 11,4$  mmHg en nuestra muestra), que suponen un menor impacto en el endotelio vascular y en un descenso del recambio celular; con un menor desgaste de los telómeros vasculares y un envejecimiento vascular más lento.

Así, a pesar del envejecimiento prematuro descrito en otros órganos en personas con SD<sup>36</sup>, esto no ocurre en los vasos arteriales, pudiendo especularse que la hipotensión sea una de los responsables de esto; traduciéndose en que las personas con SD no tienen mayor rigidez arterial que las personas de la misma edad y sexo sin trisomía 21<sup>37</sup>.

Por último, como era de esperar, en nuestro estudio la VOP se correlacionó con HTA ( $p=0,01$ ), con una VOP media de  $9,1$  m/seg en hipertensos frente a  $6,7$  m/seg en no hipertensos, así como también hubo relación entre VOP y DL ( $p=0,04$ ) y VOP e hipertrigliceridemia ( $p=0,02$ ). No se encontró sin embargo relación de la VOP con obesidad ni FC a pesar de lo recogido en la literatura<sup>37</sup>.

Al realizar la curva ROC de VOP para predecir el diagnóstico de HTA, encontramos que por debajo de  $8,3$  m/seg podíamos descartar HTA al 100% con una exactitud del 95%, volviendo a confirmar que VOP es un excelente parámetro para predecir HTA.

## **5.5. COMPLICACIONES DEL METABOLISMO MINERAL OSEO EN EL SINDROME DE DOWN**

### **5.5.1. ENFERMEDAD MINERAL OSEA**

En primer lugar, debemos comprender que los desórdenes en el metabolismo óseo y los cardiovasculares podrían tener vías patogénicas comunes, conduciendo a la expresión “eje óseo-vascular”.

La EMO es un término amplio que incluye las alteraciones séricas del calcio, fósforo, vitamina D, PTH, Klotho y FGF 23 entre otros, las anomalías en el crecimiento y en la mineralización ósea<sup>102</sup>.

Es lógico asumir que las personas con SD tienen una DMO significativamente menor que la población general debido a defectos genéticos, el sedentarismo o la baja exposición al sol con descenso de vitamina D, con el consecuente aumento de riesgo de osteoporosis y fracturas óseas<sup>171</sup>.

Para estudiar esto, analizamos marcadores conocidos de formación y resorción ósea en nuestra muestra con SD, y los comparamos con la muestra de pacientes con IRC y con los datos de referencia de la población sana.

Empezamos por aquellos marcadores más comunes en la práctica clínica diaria. Los datos procedentes de nuestra muestra con SD presentaban datos superponibles a los de la población general (calcio  $9,3 \pm 0,3$  mg/dL, fósforo  $3,62 \pm 0,4$  mg/dL, vitamina D  $29,5$  ng/ml  $\pm 15$  ng/ml, PTHi  $47,7 \pm 25,4$  pg/ml y fosfata alcalina  $74 \pm 17,24$  UI/L), siendo especialmente llamativo encontrar niveles normales de fósforo, a pesar del recogido descenso de Klotho e incremento de FGF-23 en esta población.

Debemos contextualizar estos datos y tener en cuenta que corresponden a la práctica clínica habitual de una consulta monográfica en la que numerosos pacientes (>50%) recibían suplementos de vitamina D.

Sin embargo, a pesar de dichos aportes, de los 14 pacientes de nuestra muestra que disponían de densitometría, sólo se evidenciaba ausencia de alteraciones en el 29%, teniendo hasta en un 43% osteoporosis (de los cuales, el 7% era severa), lo que nos hace pensar que esta suplementación tardía no mejora el bajo remodelado óseo propio del SD.

Probablemente esto se deba a que la formación ósea ocurre en etapas tempranas de la vida, presentando los sujetos con SD un pico de masa ósea precoz y menos acusado en relación a la población general<sup>172</sup>.

Parece pues razonable realizar un cribado de osteopenia y osteoporosis en personas con SD desde edades precoces, para así poder llevar a cabo una intervención temprana actuando sobre los factores modificables y retrasando así la aparición de osteoporosis.

### **5.5.2. OTROS MARCADORES**

Varios estudios recientes avalan a la osteocalcina no solo como un marcador de recambio óseo que puede ser aplicado a patologías como osteoporosis, enfermedad de Paget y neoplasias óseas; si no también como un marcador biológico, dada su asociación con la homeostasis de la glucosa, el funcionamiento del músculo esquelético, la calcificación arterial y el desarrollo cerebral entre otros<sup>128,128</sup>. Smith y colaboradores proponen incluso asociar los valores de osteocalcina a la predicción fracturas o riesgo de diabetes<sup>126</sup>.

El rango específico de osteocalcina no está bien definido en la población, ya que depende de la edad (mayor en niños y adolescentes), así como de factores genéticos y poblacionales. Nieto-Flores y colaboradores<sup>173</sup> exponen sin embargo en su estudio que el método de cuantificación fue el único que influía significativamente en los niveles de osteocalcina en poblaciones sanas. Para una población de adultos sanos mexicanos

(edad  $45,4 \pm 5,9$  años), la media de osteocalcina fue de  $7,40 \pm 5,11$  ng/ml, y esta no mostraba diferencias con los valores obtenidos en australianos, turcos y norteamericanos.

En nuestro estudio, la media de osteocalcina en SD fue significativamente más elevada, de  $30,04 \pm 9,7$  ng/ml. Debemos tener en cuenta si embargo, que la edad media era menor, de  $35 \pm 11$  años de edad, pudiendo esto justificar dicho aumento.

Así mismo la vitamina D es un estimulador de las concentraciones de osteocalcina<sup>173</sup>, y nuestros pacientes recibían en una elevada proporción (>50%) suplementos de vitamina D.

No obstante, lo que parece claro, es que la población con SD no parece tener niveles descendidos de osteocalcina como ocurre en DM, obesidad, o IR<sup>127,128,174</sup>; y dada la expuesta relación entre la osteocalcina y la protección contra la disfunción endotelial, podría ser esta hormona otra de las claves de la ausencia de riesgo vascular en SD y un nuevo campo de estudio en el que seguir indagando.

Por otro lado, analizamos el comportamiento de la fetuina A en la muestra con SD respecto a las muestra de sanos y de pacientes con IRC. Encontramos que la fetuina A en pacientes con SD (mediana de 37 picog/mL, IQR 64,2) era más elevada que en IRC (0,2 picog/mL), corroborando el descenso que se produce en IRC descrito en la literatura<sup>137</sup>. Sin embargo, la fetuina A en SD era significativamente menor que en la población sana analizada (123,4 picog/mL), pudiendo descender sus niveles el estado inflamatorio que caracteriza al SD<sup>135</sup>.

## **5.6. PROYECCIONES FUTURAS EN EL SINDROME DE DOWN**

El SD es el trastorno cromosómico mas frecuente en recién nacidos vivos, ocurriendo en 1 de 800 nacimientos en todo el mundo, con más de 200.000 personas que lo padecen<sup>3</sup>.

Actualmente la esperanza de vida en el SD llega a alcanzar la sexta década de la vida gracias a los últimos avances médicos, un mayor acceso a la atención estándar y un apoyo psicosocial más global<sup>4</sup>.

Sin embargo, a pesar de estar cada vez mas integrados en el sistema sanitario, aún existe una brecha sustancial de la información relativa al SD, con un riesgo incrementado de la edad para la mortalidad en comparación con otras personas con discapacidad intelectual<sup>3,4</sup>. Es por ello que se debe seguir profundizando desde un punto de vista científico a través de nuevos estudios que ayuden a esclarecer mejor esta enfermedad.

Una de las principales líneas de investigación debe ser el estudio de la DMO, puesto que el aumento de la esperanza de vida ha hecho que el riesgo de osteoporosis se haya vuelto más prevalente en individuos con SD.

Si bien varios estudios previos ya informaban de una DMO más baja en personas con DS<sup>175</sup>, estos datos podían verse confundidos por diferencias en el tamaño corporal debido un esqueleto más pequeño en los sujetos con SD.

Sin embargo, recientemente se ha publicado la primera revisión sistemática que recoge los cambios en la DMO en individuos con DS a través del análisis de varios estudios publicados entre 1998 y 2019<sup>171</sup>, confirmando que las que las personas con SD tienen una disminución de la DMO total y regional (cadera, columna lumbar y cuello del fémur) en comparación con la población general.

Además de los determinantes genéticos que llevan al SD a un defecto en la mineralización ósea<sup>176</sup>, existen también una serie de factores ambientales que juegan un papel importante. La actividad física reducida, la escasa ingesta de calcio y vitamina D, la falta de exposición solar<sup>177</sup>, o el uso frecuente de corticoides o medicamentos anticonvulsivos<sup>4</sup>, son también factores de riesgo que podrían alterar el pico de masa ósea en momentos

críticos (niñez y adolescencia), ejerciendo efectos deletéreos sobre el esqueleto en la vida adulta y produciendo una alta incidencia de fracturas por fragilidad<sup>171</sup>.

Así, dietas que garanticen ingesta adecuada de calcio y vitamina D, una mayor actividad física y el tratamiento activo para trastornos endocrinos frecuente como la disfunción tiroidea y el hipogonadismo<sup>175</sup>, podrían evitar o retrasar la osteoporosis.

Respecto a la función renal debemos profundizar en la evaluación de la misma para evitar el infradiagnóstico que ha existido hasta ahora.

Por una parte, utilizar parámetros analíticos como creatinina, y si está disponible, cistatina C; así como regularizar el estudio de la orina incluyendo determinación de proteinuria y excreción de ácido úrico, dada la alta prevalencia descrita de hiperuricosuria en esta población<sup>97</sup>.

Por otro lado, debemos implementar el uso rutinario de pruebas de imagen como la ecografía y el TAC, y si es posible, hacer uso de pruebas de medicina nuclear que permiten una mejor evaluación morfológica y funcional de la vía urinaria con un carácter no invasivo<sup>178</sup>. De entre ellas las más utilizadas son el renograma isotópico, que nos ayudará a la valoración de la uropatía obstructiva y trastornos vasculares renales; y la gammagrafía cortical renal, más usada para la detección de anomalías congénitas, pielonefritis aguda y cicatrices renales.

Por último, los datos histológicos quizás queden actualmente relegados en el SD por la dificultad técnica que supone la realización de una biopsia renal<sup>179</sup>. No obstante, es probable que en los próximos años aumenten este tipo de procedimientos intervencionistas de bajo riesgo y dispongamos de más información al respecto.

Hablaremos también de la importancia de la estimulación física y cognitiva en el SD desde edades precoces.

Sabemos que el aumento de sobrepeso y obesidad propio del SD aumenta significativamente el riesgo de mortalidad por enfermedades cardiovasculares.

Así mismo se ha demostrado que los adolescentes con SD tienen menor capacidad aeróbica, menor aptitud cardiorrespiratoria (expresada como el consumo máximo de oxígeno durante el ejercicio, VO<sub>2</sub>max) y alcanzan una menor FC máxima que los adolescentes con discapacidad pero sin SD<sup>180</sup>; relacionándose esto estrechamente con la morbimortalidad entre las personas con SD<sup>181</sup>.

Probablemente esto sea debido a la disfunción autonómica y a las alteraciones mitocondriales propias del SD que impiden un correcto funcionamiento del músculo<sup>158</sup>. Sin embargo, Naczk y colaboradores<sup>182</sup> recogieron en un estudio reciente que, tras un programa de natación de 33 semanas, los pacientes con SD mejoraban significativamente la grasa corporal, la fuerza y la capacidad aeróbica, traduciéndose en una mejora en el estado de salud. Demostraron así que gracias a programas específicos que entiendan que el desarrollo será diferente y mas lento que el de personas sin enfermedad, los pacientes con SD también pueden mejorar su funcionalidad.

Por ultimo se debe dar un apoyo psicosocial que integre al niño con SD desde el inicio de su vida en su familia y en la sociedad. Enseñarle a ser capaz de valerse por sí mismo en cuanto a su cuidado, y convertirlo en una persona con unos niveles funcionales de independencia y de autonomía.

## 6. CONCLUSIONES

1. El envejecimiento de la población se relaciona estrechamente con el riesgo cardiovascular, sin embargo, esta relación no se cumple en el SD, pudiendo considerarse al SD un modelo libre de arterioesclerosis.  
A pesar de parecer fenotípicamente predispuestos, y presentar de forma generalizada obesidad y dislipemia, esto no se traduce en un aumento del riesgo cardiovascular, teniendo una escasa prevalencia de síndrome metabólico y DM, y prácticamente anecdótica de HTA. Esta ausencia de HTA parece llevar a un estado de hipervolemia como mecanismo compensatorio.
2. El peculiar equilibrio leptina/adiponectina en el SD con niveles descendidos de leptina es una de las explicaciones plausibles a un descenso de enfermedad cardiovascular, incluido menor riesgo de hipertensión a pesar de un aumento de obesidad y masa grasa.
3. Aunque podríamos presuponer un deterioro funcional temprano de las arterias en el SD condicionado por el envejecimiento acelerado y el estado inflamatorio, tanto la VOP como el GIM son iguales o menores en el SD con respecto a la población sana, confirmando la ausencia de daño vascular subclínico en esta población.
4. Los valores de de IMC y masa grasa obtenidos por la BIS, son prácticamente idénticos a los dados por la DXA, pudiendo concluir que la BIS es un método válido y efectivo para una valoración precisa de la composición corporal en la población con SD.
5. La población con SD presenta un alto porcentaje de hiperuricemia, sin condicionar mayor desarrollo de enfermedades cardiovasculares como ocurre en la población sana.

6. Según las formulas clásicas para la evaluación de función renal, la prevalencia de IR en SD es escasa (2,7%). Si ajustamos el FG para la superficie corporal, la prevalencia de IR se cuadruplica.
7. Si tomamos como punto de corte de cistatina C para el diagnostico de IR lo recogido en la literatura, el 100% de los pacientes con SD tendrían IR, por lo que diremos que los valores plasmáticos de cistatina C no solo se correlacionan con la reducción del FG.
8. La baja prevalencia de FRCV en la población con SD hace pensar que el incremento de cistatina C no se debe a la relación con el daño vascular.
9. En los pacientes con SD, la cistatina C no aumentó con la edad de forma significativa, de modo que el mayor tiempo de evolución de SD no supuso un incremento relevante de cistatina C.
10. Ajustando las formulas clásicas por cistatina C encontramos un porcentaje de IRC en los pacientes con SD mucho más elevado (de hasta el 20% según FG ajustado a SC con una exactitud del 96%).
11. En SD los valores de FGF-23 fueron muy superiores a los de la población sana y con IRC. Este incremento fue independiente de la función renal, si bien era aun más elevado en IRC. A pesar de esta elevación de FGF-23 en SD, los niveles de fosforo fueron normales.
12. Los valores de Klotho estaban disminuidos en SD respecto a la población sana, a pesar de la escasa prevalencia de IR en esta población.
13. El incremento de FGF-23 y descenso de Klotho en SD no se explica por los factores de riesgo cardiovascular, siendo éstos prácticamente ausentes en esta población, y sin encontrarse asociación con ellos.

14. Los pacientes con SD presentaron datos superponibles a los de la población general en cuanto a medidas de calcio, fosforo, vitamina D, pTHi y FA; si bien estos datos pueden estar influenciados por la suplementación con vitamina D en >50% de ellos.
15. A pesar de los suplementos con vitamina D, encontramos osteoporosis hasta en un 43%, lo que nos hace pensar que esta suplementación tardía no mejora el bajo remodelado óseo propio del SD.
16. La osteocalcina en SD fue significativamente más elevada que en la población de referencia, si bien, la baja edad media y los suplementos con vitamina D podrían influir en este aumento. No obstante, parece claro que la población con SD no tiene niveles inferiores de osteocalcina como ocurre en otras patologías como DM, obesidad o IR.
17. Los niveles altos de osteocalcina protegen contra la disfunción endotelial, pudiendo ser esta hormona otra de las claves de la ausencia de riesgo vascular en SD y un nuevo campo de estudio en el que seguir indagando.
18. Los niveles de fetuina A en SD son significativamente menores que los de la población sana analizada, por el probable estado inflamatorio que caracteriza al SD.
19. Actualmente aún existe una falta de evidencia generalizada en el manejo clínico de las personas con SD, siendo necesarias nuevas vías que amplíen el conocimiento de esta población.

## 7. BIBLIOGRAFIA

---

<sup>1</sup> Parker SE, Mai CT, Canfield MA. 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.

<sup>2</sup> 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. *British Journal of Obstetrics and Gynecology.*2004;111:485–90.

<sup>3</sup> Marilyn J. Bull. Down Syndrome. *N Engl J Med.*2020;382:2344-52.

<sup>4</sup> 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(6):385-91.

<sup>5</sup> Niegawa T, Takitani K, Takaya R, Ishiro M, Kuroyanagi Y, Okasora K, *et al.* Evaluation of uric acid levels, thyroid function, and anthropometric parameters in Japanese children with Down syndrome. *J. Clin. Biochem. Nutr.* September 2017;61(2):146–52

<sup>6</sup> Roizen NJ, Patterson D. Down's syndrome. *Lancet* 2003;361:1281-9.

<sup>7</sup> Tyrrell J, Cosgrave M, McCarron M, McPherson J, Calvert J, Kelly A, *et al.* Dementia in people with Down's syndrome. *Int J Geriatr Psychiatry.*2001;16:1168–74.

<sup>8</sup> World Health Organization. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva: World Health Organization.2009.

- 
- <sup>9</sup> Patriitti JP, Deferrari A, Patriitti Isasi JJ. Non invasive diagnosis of subclinical atherosclerosis. Cardiovascular risk. Arch Med Interna.2009. ISSN 0250-3816.
- <sup>10</sup> From vulnerable plaque to vulnerable patient--Part III: Executive summary of the Screening for Heart Attack Prevention and Education (SHAPE) Task Force report. Am J Cardiol.2006;98(2A):2H-15H.
- <sup>11</sup> Roth GA, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, AbbasiN, *et al.* Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet.2018;392:1736-88.
- <sup>12</sup> Melville CA, Cooper SA, McGrother CW, Thorp CF, CollacottR. Obesity in adults with Down syndrome: A case-control study. J Intellect Disabil Res JIDR.2005;49(2):125-33.
- <sup>13</sup> Real de Asua D, Parra P, Costa R, Moldenhauer F, Suarez C. A Cross-Sectional Study of the Phenotypes of Obesity and Insulin Resistance in Adults with Down Syndrome. Diabetes Metab J.2014;38:464-71.
- <sup>14</sup> Murdoch JC, Rodger JC, Rao SS, Fletcher CD, Dunnigan MG. Down's syndrome: An atheroma-free model?. Br Med J.1977;2:226-8.
- <sup>15</sup> 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(9):e0137093.
- <sup>16</sup> Chain , Luciardi H, Feldman G, Valberdi A. El espesor íntima-media carotídeo, un marcador de aterosclerosis subclínica y riesgo cardiovascular. Importancia de su valoración y dificultades en su interpretación. Centro Modelo de Cardiología. (Tucumán). Centro Radiológico Luis Méndez Collado (Tucumán). Universidad Nacional de Tucumán.

- 
- <sup>17</sup> Barth JD: An update on carotid ultrasound measurement of intima-media thickness. *Am J Cardiol.*2002;89 (Suppl):32B-9B.
- <sup>18</sup> O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA *et al*: Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Engl J Med.*1999;340:14–22.
- <sup>19</sup> Bots ML, Evans G, Riley W *et al*: Carotid intima-media thickness measurements in intervention studies design options, progression rates, and sample size considerations: a point of view. *Stroke.*2003;34:2985-94.
- <sup>20</sup> Iglesias del Sol A, Bots ML, Grobbee DE *et al*: Carotid intima-media thickness at different sites: relation to incident myocardial infarction. The Rotterdam Study. *Eur Heart J.*2002;23:934–40.
- <sup>21</sup> Belcaro G, Nicolaides AN, Laurora G, *et al*: Ultrasound morphology classification of the arterial wall and cardiovascular events in a 6-year follow-up study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*1996;16: 851-6.
- <sup>22</sup> Davis PH, Dawson JD, Riley WA *et al*: Carotid intimal-medial thickness is related to cardiovascular risk factors measured from childhood through middle age. The Muscatine study. *Circulation.*2001;104:2815-19.
- <sup>23</sup> Stork S, van den Beld AW, von Schacky C *et al*: Carotid artery, plaque burden, stiffness, and mortality risk in elderly men. *Circulation.*2004;110:344-8.
- <sup>24</sup> O'Leary DH, Polak JF, Wolfson SK Jr *et al*: Use of sonography to evaluate carotid atherosclerosis in the elderly: The Cardiovascular Health Study. *Stroke.*1991;22:1155-63.
- <sup>25</sup> Chambless LE, Heiss G, Folsom AR *et al*: Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol.*1997;146:483-94.

- 
- <sup>26</sup> Burke GL, Evans GW, Riley WA *et al*: Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular disease in middle-aged adults. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Stroke*.1995;26:386-91.
- <sup>27</sup> 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.
- <sup>28</sup> Laurent S, Boutouyrie P. Arterial stiffness: a new surrogate end point for cardiovascular disease? *J Nephrol*.2007;20 Suppl 12:S45-50.
- <sup>29</sup> Bia D, Zócalo Y. Rigidez arterial: evaluación no invasiva en la práctica clínica. Importancia clínica y análisis de las bases metodológicas de los equipos disponibles para su evaluación. *Rev.Urug.Cardiol*.2014;29(1).
- <sup>30</sup> 2007 Guidelines for the management of arterial Hypertension. *Eur Heart J*.2007;28:1462-536.
- <sup>31</sup> Jordi Calabia Martínez. Medida de la Velocidad de Onda de Pulso mediante Ecografía Doppler: Concordancia con el Método Complior. Julio 2010.
- <sup>32</sup> Galli CN, Camus JM, Cabrera Fischer EI, Risk MR. La velocidad de la onda del pulso en la evaluación vascular de pacientes con insuficiencia renal. *Rev Fed Arg Cardiol*.2004;33:212-7.
- <sup>33</sup> Weber T, Ammer M, Rammer M, Adji A, O'Rourke MF, Wassertheurer *et al*. Noninvasive determination of carotid-femoral pulse wave velocity depends critically on assessment of travel distance: a comparison with invasive measurement. *J Hypertens*.2009;27(8):1624-30.
- <sup>34</sup> Baguet JP, Kingwell BA, Dart AL, Shaw J, Ferrier KE, Jennings GL. Analysis of the regional pulse wave velocity by Doppler: methodology and reproducibility. *J Hum*

---

Hypertens.2003;17(6):407-12.

<sup>35</sup> Sutton-Tyrrell K *et a.* Measurement variation of aortic pulse wave velocity in the elderly. *Am J Hypertens.*2001;14(5 Pt 1):463-8.

<sup>36</sup> Nakamura E, Tanaka S. Biological ages of adult men and women with Down's syndrome and its changes with aging. *Mech Ageing Dev.*1998;105:89–103.

<sup>37</sup> Rodrigues AN, Coelho LC, Goncalves Washington LS. Stiffness of the large arteries in individuals with and without Down syndrome. *Vasc Health Risk Manag.*2011;7:375–81.

<sup>38</sup> Benetos A, Rudnichi A, Safar M, Guize L. Pulse pressure and cardiovascular mortality in normotensive and hypertensive subjects. *Hypertension.*1999;32:560-4.

<sup>39</sup> Avolio A. Genetic and environmental factors in the function and structure of the arterial wall. *Hypertension.*1995;26:34-7.

<sup>40</sup> Lobstein T, Jackson-Leach R, Moodie ML, *et al.* Child and adolescent obesity: part of a bigger picture. *Lancet.*2015;385:2510-20.

<sup>41</sup> Giacchetti G, Sechi LA, Rilli S, Carey RM. The renin–angiotensin–aldosterone system, glucose metabolism and diabetes. *Trends Endocrinol. Metab.*2005;16:120-126.

<sup>42</sup> Real de Asua D, Parra P, Costa R, Moldenhauer F, Suarez C. Evaluation of the impact of abdominal obesity on glucose and lipid metabolism disorders in adults with Down síndrome. *Res Dev Disabil.*2014;35:2942-9.

<sup>43</sup> Ashwell M, Gunn P, Gibson S. Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: Systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.*2012;13:275–86.

- 
- <sup>44</sup> Browning LM, Hsieh SD, Ashwell M. A systematic review of waist-to-height ratio as a screening tool for the prediction of cardiovascular disease and diabetes: 0.5 could be a suitable global boundary value. *Nutr Res Rev.*2010;23:247–69.
- <sup>45</sup> Dehghan M, Merchant AT. Is bioelectrical impedance accurate for use in large epidemiological studies? *Nutr J.*2008;7:26.
- <sup>46</sup> Adelekan T, Magge S, Shults J, Stallings V, Stettler N. Lipid profiles of children with Down syndrome compared with their siblings. *Pediatrics.*2012;129:e1382-7.
- <sup>47</sup> Corsi MM, Dogliotti G, Pedroni F, Galliera E, Malavazos AE, Villa R. Adipocytokines in Down's syndrome, an atheroma-free model: Role of adiponectin. *Arch Gerontol Geriatr.*2009;48:106–9.
- <sup>48</sup> Okamoto Y, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y, Libby P. Adiponectin: A key adipocytokine in metabolic syndrome. *Clinical Science (London)*, 2006. 110, 267–278.
- <sup>49</sup> Shankar A, Xiao J. Positive relationship between plasma leptin level and hypertension. *Hypertension.*2010;56:623–8.
- <sup>50</sup> Kramer CK, Von Muhlen D, Barrett-Connor E. Does leptin predict incident hypertension in older adults? *Clin Endocrinol (Oxford).*2010;73:201-5
- <sup>51</sup> Gijón-Conde T, Graciani A, Guallar-Castillón P, Aguilera MT, Rodríguez-Artalejo F, Banegas JR. Valores de referencia y puntos de corte de leptina para identificar anormalidad cardiometabólica en la población española. *Rev Esp Cardiol.*2015;68(8):672-9.
- <sup>52</sup> 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension.*2020;75:1334-57.

- 
- <sup>53</sup> Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-middle and low-income countries. *JAMA*.2013;310:959–68
- <sup>54</sup> Roy-Vallejo E, Alonso E, Galván-Román JM, Ibanez P, Moldenhauer F, Suárez Fernández C et al. Perfil hemodinámico de los adultos españoles con síndrome de Down. *Rev Clin Esp*. 2020;5: 275-281.
- <sup>55</sup> Agiovlasis S, Collier SR, Baynard T, Echols G H. Autonomic Response to Upright Tilt in People with and without Down Syndrome. *Res Dev Disabil*.2010;31:85763.
- <sup>56</sup> Patel A, Yamashita N, Ascano M, Bodmer D, Boehm E, Bodkin-Clarke C, et al. RCAN1 links impaired neurotrophin trafficking to aberrant development of the sympathetic nervous system in Down syndrome. *Nat Commun*.2015;6:101-19.
- <sup>57</sup> Kawakubo T, Mori R, Shirotani K, Iwata N, Asai M. Neprilysin Is Suppressed by Dual-Specificity Tyrosine-Phosphorylation Regulated Kinase 1 A (DYRK1A) in Down-Syndrome-Derived Fibroblasts. *Biol Pharm Bull*.2017;40:327-33.
- <sup>58</sup> Willsa B, Pradaa LP, Rincónb , Buitrago AF. Dual angiotensin receptor and neprilysin inhibition (ARNI): an alternative for patients with cardiac failure. *Rev Colomb Cardiol*.2016;23(2):120-7.
- <sup>59</sup> Fernhall B, Baynard T, Collier SR, Figuero A, Goulopoulou S, Kamimori GH. Catecholamine response to maximal exercise in persons with Down syndrome. *Am J.Cardiol*.2009;103:724-6.
- <sup>60</sup> Li C, Hsieh MC, Chang SJ. Metabolic syndrome, diabetes, and hyperuricemia. *Curr Opin Rheumatol*.2013;25:210-6.
- <sup>61</sup> Kanbay M, Segal M, Afsar B, Kang DH, Rodriguez-Iturbe B, Johnson RJ. The role of uric acid in the pathogenesis of human cardiovascular disease. *Heart*.2013;99:759-66.

- 
- <sup>62</sup> Goicoechea M. *Ácido Úrico y Enfermedad Renal Crónica. Nefrología al día.* Actualización Julio 2019.
- <sup>63</sup> Sanchez-Losada LG, Tapia E, Santamaria J, Avila-Casado C, Soto V, Nepomuceno T et al. Hyperuricemia induces vasoconstriction and maintains glomerular hypertension in normal and remnant kidney rats. *Kidney Int.*2005;67:237-247.
- <sup>64</sup> Mitsuhashi H, Yatsuta H, Matsushita K, Zhang H, Otsuka R, Muramatsu T et al. Uric acid and left ventricular hypertrophy in Japanese men. *Circ J.*2009;73:667-72.
- <sup>65</sup> Oda M, Satta Y, Takenaka O, Takahata N. Loss of urate oxidase activity in hominoids and its evolutionary implications. *Mol Biol Evol.*2002;19(5):640-53.
- <sup>66</sup> Waring W. Uric acid: an important antioxidant in acute ischaemic stroke. *Q J Med.*2002;95(10):691-3.
- <sup>67</sup> Gersch C, Pali SP, Kim KM, Angerhofer A, Johnson RJ, Henderson GN. Inactivation of Nitric Oxide by Uric Acid. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 2008;27(8):967-78.
- <sup>68</sup> Thérond P, Bonnefont-Rousselot D, Davit-Spraulc A, Conti M. Alain, Legrand A. Biomarkers of oxidative stress: an analytical approach. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.*2000;3(5):373-84.
- <sup>69</sup> Sautin Y. Johnson R. Uric Acid: The oxidant-antioxidant Paradox. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.*2008;2(6):608-19.
- <sup>70</sup> Romanos E, Planas AM, Amaro S, Chamorro A. Uric acid reduces brain damage and improves the benefits of rt-PA in a rat model of thromboembolic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab.*2007;27(1):14-20
- <sup>71</sup> Frei B, Stocker R, Ames BN. Antioxidant defenses and lipid peroxidation in human blood plasma. *Proc Natl Acad Sci USA.*1988;85(24):9748-52.

- 
- <sup>72</sup> Kubota M, Nagai A, Tang L, Tokuda M. Investigation on hyperuricemia in children with obesity or various pediatric disorders. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*.2011;30:1051–9.
- <sup>73</sup> Puukka R, Puukka M, Perkkilä L, Kouvalainen K. Levels of some purine metabolizing enzymes in lymphocytes from patients with Down's syndrome. *Biochem Med Metab Biol*.1986;36:45-50.
- <sup>74</sup> Manna C, Officioso A, Trojsi F, Tedeschi G, Leoncini S(3,), Signorini C, Ciccoli L, De Felice C. Increased non-protein bound iron in Down syndrome: contribution to lipid peroxidation and cognitive decline. *Free Radical Research*, 2016. DOI: 10.1080/10715762.2016.1253833.
- <sup>75</sup> Garlet TR, Parisotto EB, de Medeiros GDS, Pereira LCR, Moreira EAM, Dalmarco EM, et al. Systemic oxidative stress in children and teenagers with Down syndrome. *Life Sci*.2013;93: 558–63.
- <sup>76</sup> Davis PJ, Goglia F, Leonard JL. Nongenomic actions of thyroid hormone. *Nat Rev Endocrinol*.2016;12:111–21.
- <sup>77</sup> Ibáñez Toda L, Marcos Salas MV. Actualización en patología tiroidea. En: AEPap (ed.). *Curso de Actualización Pediatría 2017*. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2017:161-74.
- <sup>78</sup> Marwaha RK, Tandon N, Desai A, et al. Reference range of thyroid hormones in normal Indian school-age children. *Clin Endocrinol (Oxf)*.2008;68:369–74.
- <sup>79</sup> F.S. Facchini, N. Hua, F. Abbasi, G.M. Reaven. Insulin resistance as a predictor of age-related diseases. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:3574-8.
- <sup>80</sup> G.M. Reaven. The insulin resistance syndrome: definition and dietary approaches to treatment. *Annu Rev Nutr*, 25. 2005, pp. 391-406

- 
- <sup>81</sup> Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al. National Kidney Foundation. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic Kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Ann Intern Med.*2003;139:137-47.
- <sup>82</sup> Otero A, de Francisco A, Gayoso P, Garcia F. On behalf of the EPIRCE Study Group. Prevalence of chronic renal disease in Spain: Results of the EPIRCE study. *Nefrologia.*2010;30:78-86.
- <sup>83</sup> Petersen LJ, Petersen JR, Talleruphuus U, Moller ML, Ladefoged SD, Mehlsen J, et al. Glomerular filtration rate estimated from the uptake phase of 99 m Tc- DTPA renography in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant.*1999;14:1673-8.
- <sup>84</sup> Lombardia F, Muryanb A, Canzonieri R. Revisión Biomarcadores en la lesión renal aguda: ¿paradigma o evidencia?. *Nefrologia.*2016;36(4):339-46.
- <sup>85</sup> Gorostidi M. Documento de la Sociedad Española de Nefrología sobre las guías KDIGO para la evaluación y el tratamiento de la enfermedad renal crónica. *Nefrologia (Madr.)*.2014;34:302-16.
- <sup>86</sup> A. S. Levey, L. A. Stevens, C. H. Schmid et al., “A new equation to estimate glomerular filtration rate,” *Ann Intern Med.*2009;150 (9):604–12.
- <sup>87</sup> K. Matsushita, B. K. Mahmoodi, M. Woodward et al. “Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate”. *JAMA.*2012;307 (18):1941-51.
- <sup>88</sup> L. A. Inker, C. H. Schmid, H. Tighiouart et al. “Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C,” *N Engl J Med.*2012;367 (1):20-9.
- <sup>89</sup> Fernández García M, Coll E, Ventura Pedret S. et al. “Cistatina C en la evaluación de la función renal”. *Rev Lab Clin.*2011;4(1):50-62.

- 
- <sup>90</sup> J.M. López Gómez, B. Sacristán Enciso, M. Micó, F. Arias Meneses, F. de Sande Medel, S. Alejo. Cistatina C sérica y microalbuminuria en la detección del daño vascular y renal en estadios precoces, en pacientes de riesgo sin enfermedad renal crónica. *Nefrología*.2011;31(5):560-6
- <sup>91</sup> Jonsson AS, Flodin M, Hansson LO, Larsson A. Estimated glomerular filtration rate (eGFR<sub>CystC</sub>) from serum cystatin C shows strong agreement with iohexol clearance in patients with low GFR. *Scand J Clin Lab Invest*.2007; 67:801-9.
- <sup>92</sup> Vega A, Garcia de Vinuesa S, Goicoechea M , Verdalles U, Martínez-Pueyo ML, Chacón A, et al. Evaluation of methods based on creatinine and cystatin C to estimate glomerular filtration rate in chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol*. DOI 10.1007/s11255-013-0607-8. 22 Noviembre 2013. Springer
- <sup>93</sup> Kabasawa A, Konta T. The Association between Glomerular Filtration Rate Estimated Using Different Equations and Mortality in the Japanese Community-Based Population: The Yamagata (Takahata) Study. *Hindawi. Disease Markers*, vol 2018, Article ID 9191832, 7 pages. <https://doi.org/10.1155/2018/9191832>
- <sup>94</sup> Mercer ES, Broecker B, Smith EA, Kirsch AJ, Scherz HC, Massad A (2004) Urological manifestations of Down syndrome. *J Urol*.2004;171:1250-53.
- <sup>95</sup> Berg JM, Crome L, France NE. Congenital cardiac malformations in mongolism. *Br Heart J*.1960;22:331-46.
- <sup>96</sup> Lo A, Brown HG, Fivush BA, Neu AM, Racusen LC. Renal disease in Down syndrome: autopsy study with emphasis on glomerular lesions. *Am J Kidney Dis*.1998;31:329-35.
- <sup>97</sup> Málaga S, Pardo R, Málaga I, Orejas G, Fernández-Toral J. Renal involvement in Down syndrome. *Pediatr Nephrol*.2005;20:614-7.
- <sup>98</sup> Subrahmanyam AB, Mehta AV. Renal anomalies in Down syndrome. *Pediatr*

---

Nephrol.1995;9:253-4.

<sup>99</sup> Wu J. Bone mass and density in preadolescent boys with and without Down syndrome. *Osteoporos Int.*2013;24:2847-54. DOI 10.1007/s00198-013-2393-7. Springer.

<sup>100</sup> Wren TAL, Gilsanz V. Assessing bone mass in children and adolescents. *Curr Osteoporos Rep.*2006;4:153-8.

<sup>101</sup> McKelvey KD, Fowler TW, Akel NS, Kelsay JA, Gaddy D, Wenger GR, *et al.* Bone turnover and low bone density in a cohort of adults with Down syndrome. *Osteoporos Int.*2012. doi:10.1007/s00198-012-2109-4.

<sup>102</sup> Bernuy J, Gonzales GF. Metabolismo mineral óseo en pacientes con Enfermedad renal crónica: revisión sobre su fisiopatología y morbimortalidad. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.*2015;32(2):326-34.

<sup>103</sup> Shimada T, Urakawa I, Yamazaki Y, Hasegawa H, Hino R, Yoneya T, *et al.* FGF-23 transgenic mice demonstrate hypophosphatemic rickets with reduced expression of sodium phosphate cotransporter type IIa. *Biochem Biophys Res Commun.*2004;314(2):409-14.

<sup>104</sup> Pereira RC, Juppner H, AzucenaSerrano CE, Yadin O, Salusky IB, Wesseling-Perry K. Patterns of FGF23, DMP1, and MEPE expression in patients with chronic kidney disease. *Bone.*2009;45(6):1161-8.

<sup>105</sup> Larrson T, Nisbeth U, Ljunggren, Jüppner H, Jonsson KB. Circulating concentration of FGF-23 increases as renal function declines in patients with chronic kidney disease, but does not change in response to variation in phosphate intake in healthy volunteers. *Kidney Int.*2003;64(6):2272-9.

<sup>106</sup> Ben-Dov IZ, Galitzer H, LaviMoshayoff V, Goetz R, Kuro-o M, Mohammadi M, *et al.* The parathyroid is a target organ for FGF23 in rats. *J Clin Invest.*2007;117(12):4003-8.

- 
- <sup>107</sup> Krajsnik T, Bjorklund P, Mansell R, Ljunggren O, Akerström G, Jonsson KB. Fibroblast growth factor-23 regulates parathyroid hormone and 1alpha-hydroxylase expression in cultured bovine parathyroid cells. *J Endocrinol.*2007;195(1):125-31.
- <sup>108</sup> Komaba H, Goto S, Fujii H, Hamada Y, Kobayashi A, Shibuya K, *et al.* Depressed expression of Klotho and FGF receptor 1 in hyperplastic parathyroid glands from uremic patients. *Kidney Int.*2010;77(3):232-8.
- <sup>109</sup> Ortiz A, Covic A, Fliser D, Fouque D, Goldsmith D, Kanbay M, *et al.* Board of the EURECA-m Working Group of ERA-EDTA. Epidemiology, contributors to, and clinical trials of mortality risk in chronic kidney failure. *Lancet.*2014;383(9931):1831-43.
- <sup>110</sup> Prié D, Friedlander G. Reciprocal Control of 1,25-Dihydroxyvitamin D and FGF 23 Formation Involving the FGF 23/Klotho System. *Clin J Am Soc Nephrol.*2010;5:1717-22.
- <sup>111</sup> Scialla JJ, Lau WL, Reilly MP *et al.* Chronic renal insufficiency cohort study I. Fibroblast Growth Factor 23 is not associated with and does not induce arterial calcification. *Kidney Int.*2013;83: 1159-68.
- <sup>112</sup> Dermaku-Sopjani M, Sopjani M, Saxena A, *et al.* Downregulation of NaPi-IIa and NaPi-IIb Na-coupled phosphate transporters by coexpression of Klotho. *Cell Physiol Biochem.*2011;28:251-8.
- <sup>113</sup> Mitobe M, Yoshida T, Sugiura H, Shirota S, Tsuchiya K, Nihei H. Oxidative stress decreases klotho expression in a mouse kidney cell line. *Nephron Exp Nephrol.*2005;101: e67–74.
- <sup>114</sup> Hu MC, Kuro-o M, Moe OW. Renal and extra-renal actions of Klotho. *Semin Nephrol.*2013;33(2):118–129.

- 
- <sup>115</sup> Kitagawa M1, Sugiyama H, Morinaga H, Inoue T, Takiue K, Ogawa A, *et al.* A decreased level of serum soluble Klotho is an independent biomarker associated with arterial stiffness in patients with chronic kidney disease. *PLoS One*.2013;8(2):e56695.
- <sup>116</sup> Ming-Chang Hu, Orson W. Moe. Klotho as a potential biomarker and therapy for acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol*.2012;8(7):423-9.
- <sup>117</sup> Sugiura H, *et al.* Klotho reduces apoptosis in experimental ischaemic acute kidney injury via HSP-70. *Nephrol Dial Transplant*.2010;25:60-8.
- <sup>118</sup> Hu MC, *et al.* Klotho deficiency is an early biomarker of renal ischemia-reperfusion injury and its replacement is protective. *Kidney Int*.2010;78:1240–51.
- <sup>119</sup> Moreno JA, *et al.* The inflammatory cytokines TWEAK and TNF $\alpha$  reduce renal Klotho expression through NF $\kappa$ B. *J Am Soc Nephrol*.2011;22:1315–25.
- <sup>120</sup> Faul C, Amaral A, Oskouei B, Hu MH, Sloan A, Isakova T, *et al.* FGF 23 induces left ventricular hipertrophy. *J Clin Invest*.2011;121(11):2393.4408.
- <sup>121</sup> Xie J, Yoon J, An S-W, Kuro-OM and Huang C-L. Soluble Klotho Protects against Uremic Cardiomyopathy Independently of Fibroblast Growth Factor 23 and Phosphate. *JASN*.2015;26(5):1150-60.
- <sup>122</sup> Xie J, Cha S-K, An S-W, *et al.* Cardioprotection by Klotho through downregulation of TRPC6 channels in the mouse heart. *Nat Commun*.2012;3:1238-59.
- <sup>123</sup> Rubert M, De la Piedra C. La osteocalcina: de marcador de formación ósea a hormona; y el hueso, un órgano endocrino. *Rev Osteoporos Metab Miner*.2020;12(4):146-151.
- <sup>124</sup> Vasikaran S, Eastell R, Bruy re O, Foldes AJ, Garnero P, Griesmacher A, *et al.* Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of

---

osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporosis Int.*2011;22:391-420.

<sup>125</sup> Romero Barco CM, Manrique Arija, Rodriguez Pérez M. Marcadores bioquímicos en osteoporosis. Utilidad en la práctica clínica. *Reumatol Clin.*2012;8(2):149–152.

<sup>126</sup> Smith C, Voisin S, Al Saedi A, Phu S, Brennan-Speranza T, Parker L, *et al.* Osteocalcin and its forms across the lifespan in adult men. *Bone.*2020;130:115085.

<sup>127</sup> Liu C, Wo J, Zhao Q, Wang Y, Wang B, Zhao Wl. Association between serum total osteocalcin level and type 2 diabetes mellitus: a sistematic review and meta-analysis. *Horm Metab Res.*2015;47:813-9.

<sup>128</sup> Luo Y, Ma X, Hao Y, Xiong Q, Xu Y, Pan X, *et al.* Relationship between serum osteocalcin level and carotid intimamedia thickness. *Horm Metab Res.*2015;47:813-819. *Cardiovascular Diabetol.*2015;14:82.

<sup>129</sup> Bradburn S, McPhee JS Bagley L, Sipila S, Stenroth L, Narici MV, *et al.* Association between osteocalcin and cognitive performance in healthy older adults. *Age Ageing.*2016;45:844-9.

<sup>130</sup> Amin S, El Amrousy D, Elrifayy S, Gamal R, Hodeib H. Serum children osteocalcin levels with nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatric Gastroenterol Nutr.*2018;66:117-21.

<sup>131</sup> D Onofrio L, Maddaloni E, Buzzeti R. Osteocalcin and sclerostin: background characters or main actors in cardiovascular disease? *Diabetes Metab Res Rev.*2020;36:e3217.

<sup>132</sup> Millar SA, Patel H, Anderson SI, England TJ, O Sullivan SE. Osteocalcin, vascular calcification and arterosclerosis: a systematic review and metaanalysis. *Front Endocrinol (Lausanne).*2017;8:183.

- 
- <sup>133</sup> Rashdan NA, Sim AM, Lin C, Phadwal K, Roberts F, Carter R, *et al.* Osteocalcin regulates arterial calcification via altered Wnt signalling and glucose metabolism. *J Bone Miner Res.*2020;35:357-67.
- <sup>134</sup> Valdivieso JM. Calcificación vascular: tipos y mecanismos. *Nefrologia.* 2011;31(2):142-7
- <sup>135</sup> Heiss A, Pipich V, Jahnen-Dechent W, *et al.* Fetuin A is a mineral carrier protein: small angle neutron scattering provides new insight on Fetuin A controlled calcification inhibition. *Biophys J.*2010;99:3986–95.
- <sup>136</sup> Ketteler M, Bongartz P, Westenfeld R, *et al.* Association of low Fetuin A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: A cross-sectional study. *Lancet.*2003;361:827-33.
- <sup>137</sup> Cozzolino M, Brenna I, Ciceri P, *et al.* Vascular calcification in chronic kidney disease: a changing scenario. *J Nephrol.*2011;24(S18):S03-S10.
- <sup>138</sup> Yin L, Cai WJ, Zhu LY, *et al.* Association of plasma Fetuin A and clinical characteristics in patients with new-onset type 2 diabetes mellitus. *Int J Clin Exp Med.*2015;8(1):991-9.
- <sup>139</sup> Head E, Lott IT, Wilcock DM, Lemere CA. Aging in Down Syndrome and the Development of Alzheimer's Disease Neuropathology. *Curr Alzheimer Res.*2016;13:18-29.
- <sup>140</sup> Vaziri H, Schachter F, Uchida I, Wei L, Zhu X, Effros R, *et al.* Loss of telomeric DNA during aging of normal and trisomy 21 human lymphocytes. *Am J Hum Genet.*1993;52:661-7.
- <sup>141</sup> Licastro F, Dogliotti G, Goi G, Malavazos AE, Chiappelli M, Corsi MM. Oxidated low-density lipoproteins(oxLDL) and peroxides in plasma of Down syndrome patients. *Arch Gerontol Geriatr.*2007; 44,225-32.

- 
- <sup>142</sup> Dubois D, Dubois E.F.:A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. Arch Intern Med.1916;17:863-71.
- <sup>143</sup> KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int 2013.
- <sup>144</sup> F. Mach *et al.* Guía ESC/EAS 2019 sobre el tratamiento de las dislipemias: modificación de los lípidos para reducir el riesgo cardiovascular. Rev Esp Cardiol.2020;73(5):403.e1–403.e70
- <sup>145</sup> Consenso SEEDO'2000 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO) Med Clin (Barc).2000;115:587-97.
- <sup>146</sup> WHO. Programme of Nutrition, Family and Reproductive Health. Obesity. Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. Ginebra, 3-5 junio, 1997. Ginebra WHO, 1998.
- <sup>147</sup> Fresenius Medical Care. Body Composition Monitor [acceso 28 julio 2011] Disponible en: <http://www.bcm-fresenius.com/index.html>.
- <sup>148</sup> Devolver I, Verleysen A, Vijt D, Vanholder R, Van Biesen W. Body composition, hydration, and related parameters in hemodialysis versus peritoneal dialysis patient. Perit Dial Int.2010;30:208-214.
- <sup>149</sup> Seoane-Mato D, Sánchez-Piedra C, Díaz-González F, Bustabad S en representación del grupo de trabajo EPISER. Prevalence of rheumatic diseases in adult population in Spain. EPISER 2016 Study. Ann Rheum Dis 2018;77:suppl2.
- <sup>150</sup> Sancho Bueso T, Bernardino de la Serna I, J. García Puig. Un paciente con hiperuricemia. Medicina Integral.2000;35 (3).

- 
- <sup>151</sup> Simonsen O, Grubb A, Thysell H. The blood serum concentration of cystatin C (gamma-trace) as a measure of the glomerular filtration rate. *Scand J Clin Lab Invest.*1985;45:97-101.
- <sup>152</sup> Orueta R, Gomez-Caro S. Interpretación de la densitometría ósea. *Semergen.*2010;36(1):27–30.
- <sup>153</sup> Torguet-Escuder P, Guasch-Aragay B, Calabia-Martínez J, *et al.* Factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF 23) y metabolismo fosfocálcico en la enfermedad renal crónica. *Nefrologia.*2012;32(5):647-54.
- <sup>154</sup> WHO | Overweight and obesity. WHO Available at:  
[http://www.who.int/gho/ncd/risk\\_factors/overweight\\_obesity/bmi\\_trends\\_adults/en/](http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/overweight_obesity/bmi_trends_adults/en/).
- <sup>155</sup> Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Encuesta Nacional de Salud de España 2017. Available at:  
<https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuesta2017.h>
- <sup>156</sup> Vega A, Abad S, Macías N, Aragoncillo I, Santos A, Galán I, *et al.* Low lean tissue mass is an independent risk factor for mortality in patients with stages 4 and 5 non-dialysis chronic kidney disease. *Clin Kidney J.*2017;10 (2):170-5.
- <sup>157</sup> Navaneethan SD, Kirwan JP, Arrigain S *et al.* Adiposity measures, lean body mass, physical activity and mortality: NHANES 1999–2004. *BMC Nephrol.*2014;15:108.
- <sup>158</sup> 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. <https://doi.org/10.1111/jir.12815>.
- <sup>159</sup> 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. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.12.005>.

- 
- <sup>160</sup> Menendez E, Delgado E, Fernandez-Vega F, Prieto MA, Bordiu E, Calle A, *et al.* Prevalencia, diagnóstico, tratamiento y control de la hipertensión arterial en España. Resultados del estudio Di@bet.es. *Rev Esp Cardiol.*2016;69(6):572-8.
- <sup>161</sup> Estudio de prevalencia de las enfermedades reumáticas en la población adulta en España (EPISER 2016) de la Sociedad Española de Reumatología
- <sup>162</sup> Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med.*2008;359(17):1811-21.
- <sup>163</sup> Kao MP, Ang DS, Gandy SJ, Nadir MA, Houston JG, Lang CC, *et al.* Allopurinol benefits left ventricular mass and endothelial dysfunction in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.*2011;22(7):1382-9.
- <sup>164</sup> 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. <https://doi.org/10.1007/s00431-021-04078-z>.
- <sup>165</sup> Yamakawa S, Nagai T, Uemura O. Down syndrome and mild kidney dysfunction. *Pediatr Int.*2018;60:391-3. <https://doi.org/10.1111/ped.13525>.
- <sup>166</sup> García Acuña JM, González-Babarro E, *et al.* La cistatina C aporta más información que otros parámetros de función renal en la estratificación del riesgo de los pacientes con síndrome coronario agudo. *Rev Esp Cardiol.*2009;62(5):510-9.
- <sup>167</sup> Lombi F, Muryan A, Canzonieri R, Trimarchi H. Biomarcadores en la lesión renal aguda: ¿paradigma o evidencia?. *Nefrología.*2016;36(4):339-46.
- <sup>168</sup> Cavalcante J, Lima J, Redheuil A, Al-Mallah M.H. Aortic Stiffness, Current Understanding and Future Directions. *J Am Coll Cardiol.*2011;57:1511-22.

- 
- <sup>169</sup> The 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.
- <sup>170</sup> Brunner EJ, Shipley MJ , Ahmadi-Abhari S , *et al*. Adiposity, obesity, and arterial aging: longitudinal study of aortic stiffness in the Whitehall II cohort. *Hypertension*.2015;66:294-300.
- <sup>171</sup> 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>.
- <sup>172</sup> 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. <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2018.03.001>.
- <sup>173</sup> Nieto-Flores J, Villafán-Bernal JR, Rivera-León EA, Llamas-Covarrubias IR, González-Hita ME, Alcalá-Zermeno JL *et al*. Niveles de referencia de osteocalcina en población sana de México. *Gac Med Mex*.2018;154:185-9.
- <sup>174</sup> Li J, Zhang H, Yang C, Li Y, Dai Z. An overview of osteocalcin progress. *J Bone Miner Metab*.2016;34(4):367-79.
- <sup>175</sup> Sakadamis A *et al*. Bone mass, gonadal function and biochemical assessment in young men with trisomy 21. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*.2002;100(2):208-12.
- <sup>176</sup> Blazek JD *et al*. Rescue of the abnormal skeletal phenotype in Ts65Dn Down syndrome mice using genetic and therapeutic modulation of trisomic Dyrk1a. *Hum Mol Genet*.2015;24(20):5687-96.
- <sup>177</sup> Stagi, S, *et al*. Determinants of vitamin d levels in children and adolescents with Down syndrome. *Int J Endocrinol*.2015;2015:896758.

- 
- <sup>178</sup> Jiménez-Hoyuela Garcia JM, Rebollo Aguirre AC. Técnicas de Medicina Nuclear para la exploración del riñón y vías urinarias. *Med Integr.* 2000 ;35:29-37.
- <sup>179</sup> 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. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2011.04.009>.
- <sup>180</sup> Wee S.O, Pitetti K.H, Goulopoulou S, Collier S.R, Guerra M, Baynard M. Impact of obesity and Down syndrome on peak heart rate and aerobic capacity in youth and adults. *Res. Dev. Disabil.*2015;36C:198–206.
- <sup>181</sup> Fernhall B, McCubbin J A, Pitetti K H, Rintala, Rimmer J.H, Millar, A.L, *et al.* Prediction of maximal heart rate in individuals with mental retardation. *J. Sci. Med. Sports.*2001;33:1655-60.
- <sup>182</sup> Naczka A, Gajewska E and Naczka M. Effectiveness of Swimming Program in Adolescents with Down Syndrome. *Int J Environ Res Public Health.*2021;18(14):7441.