



Función renal en personas con Síndrome de Down. Renal function in people with Down syndrome.

Quiroga, B., Nephrology Department, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, Spain, borjaqq@gmail.com

Ortega, E., Nephrology Department, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, Spain, esther_3000@hotmail.com

Mayor, L., Nephrology Department, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, Spain, lech_chino21@hotmail.com

Sánchez, J. A., Nephrology Department, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, Spain, jasancheztomero@salud.madrid.org

Moldehauer, F., Internal Medicine Department, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, Spain, fernando.moldenhauer@salud.madrid.org

Costa, R., Internal Medicine Department, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, Spain, ramoncostasegovia@gmail.com

Resumen: Las personas con síndrome de Down (SD), han experimentado un aumento considerable de la esperanza de vida, situándose en más de 60 años. A pesar de la correlación de la edad con la prevalencia de insuficiencia renal (IR) en población general, no existen registros hasta la fecha en SD. Realizamos un estudio descriptivo trasversal donde se analizaron los registros clínicos de 297 pacientes con SD, que acudieron a nuestra consulta monográfica. Se midieron variables clínicas, antropométricas y analíticas incluyendo función renal y parámetros asociados. Analizamos las características de los pacientes con y sin IR. Se incluyó a 297 adultos con SD (edad media 35 ± 11 años, 47% varones), IMC medio de $27,7\pm 5,2$ kg/m² y superficie corporal (SC) media de $1,54\pm 0,16$ m². De toda la muestra, 8 sujetos (2,7%) presentaron un filtrado glomerular (FG) por CKD-EPI menor de 60 ml/min/1,73 m². Cuando ajustamos el FG para la SC, encontramos que 29 sujetos (9,8%) presentaban un FG menor de 60 ml/min/m² ($p<0,0001$). Estos datos revelan una prevalencia de IR en esta población superior a la española según datos del estudio EPIRCE que la sitúan en 6,8%. Utilizando la fórmula habitual para estimar el FG, de los 8 pacientes, 5 presentan estadio 3a (62,5%) y 3 estadio 3b (37,5%). Al corregir para la SC, de los 29 pacientes con IR, 26 (89,7%) presentan estadio 3a y 3 (10,3%) presentan un estado 3b ($p=0,005$). Cuando comparamos los sujetos con y sin IR, encontramos que aquellos con $FG<60$ ml/min/m², 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 ($p=0,042$). Los sujetos con SD presentan una prevalencia oculta de IR que está infraestimada por la diferente composición corporal de esta población, por lo que sería razonable ajustar el FG por SC en SD.

Palabras clave: Síndrome de Down, enfermedad renal, función renal.

Abstract: People with Down syndrome (DS) are gradually increasing their life expectancy, currently in more than 60 years old. Despite the known correlation between the prevalence of renal failure and advanced age in general population, there is nothing documented in patients with DS. We performed a cross-sectional study of 297 adults with DS from an outpatient clinic of a tertiary care hospital. Clinical, anthropometric and laboratory variables were analysed, including kidney function and associated parameters, both in patients with renal failure as those without. 297 adults with DS were included (35 ± 11 years old, 47% male), 27.7 ± 5.2 kg / m² of average BMI and 1.54 ± 0.16 m² 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 m². When the GFR was adjusted to BSA, we found that 29 subjects (9.8%) had GFR less than 60 ml / min / m² ($p < 0.0001$). These results show a higher prevalence of IR in DS comparing to the Spanish people, collected in 6.8% according to the study EPIRCE. Using the standard measure for the GFR, from all the 8 patients, 5 had stage 3a of Chronic Kidney Disease (62.5%) and 3 patients with stage 3b CKD (37.5%). Correcting according body surface, from all the 29 patients with IR, we found 26 (89.7%) with stage 3a (10.3%), and 3 with stage 3b ($p = 0.005$). When we compared subjects with IR and without it, the results revealed that those with GFR < 60 ml/min/m² 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 haemoglobin levels ($p = 0$). DS have a hidden prevalence of kidney disease, which is underestimated by the different body composition of this kind of population. We propose new methods for adjusting the GFR according to the BSA so that prevent the underdiagnoses of this pathology.

Keywords: Down syndrome, kidney disease, renal function.

Introducción

El síndrome de Down (SD) es la anomalía cromosómica más frecuente en recién nacidos vivos, siendo también la causa más frecuente de discapacidad psíquica congénita en los países occidentales (Roizen & Patterson, 2003). Su incidencia es variable, oscilando entre 1/660 y 1/1000 entre los nacimientos vivos.

En las últimas décadas se ha observado un aumento considerable y progresivo de la esperanza de vida de los sujetos con SD, situándose actualmente en más de 60-70 años (Bittles & Glasson, 2004). Se incrementa así la necesidad de ampliar el conocimiento sobre los problemas de salud propios y particularidades clínicas que los diferencian tanto de la población pediátrica con este síndrome como de la población adulta general (Morris & Alberman, 2009).

La enfermedad renal crónica (ERC), definida como la presencia de alteraciones en la estructura o función renal durante al menos tres meses y con implicaciones para la salud, es actualmente un problema de salud pública importante que afecta, según datos del estudio EPIRCE, a aproximadamente el 8% de la población adulta española y a más del 20% de los mayores de 60 años.

En la población general, es bien conocida la correlación de la edad con el aumento de prevalencia de insuficiencia renal (IR), pero no hay registros hasta la fecha en SD. Los SD tienen mayor prevalencia de sobrepeso, obesidad, obesidad abdominal, insulino resistencia (Real de Asúa, Parra, Costa, Moldenhauer & Suarez, 2014). Sin embargo, no presentan datos indirectos de daño vascular subclínico, medida por grosor íntima-media (GIM) y velocidad onda de pulso (VOP); ni signos de daño vascular clínico (Draheim, Geijer and Dengel, 2010). Además son considerados desde hace tiempo como un modelo libre de ateroma con muy poca incidencia de eventos cerebrovasculares y coronarios (Murdoch, Christin, Rao, Fletcher & Dunnigan, 1977). El equilibrio leptina/adiponectina parece tener un claro efecto beneficioso sobre la función endotelial; así como la tendencia a la hipotensión arterial sostenida entre otros, podrían estar detrás de dicha protección cardiovascular (Corsi et al, 2009). Por todo esto podríamos sospechar una menor prevalencia de IR en esta población.

Por otro lado, el aumento de estrés oxidativo por la sobreexpresión de la enzima superóxido dismutasa da lugar al envejecimiento celular prematuro tisular característico del SD (Jovanovic, Clements & MacLeod, 1998). Este envejecimiento tisular podría afectar también al parénquima renal.

Por todo esto, presentamos un estudio cuyo objetivo es objetivar la prevalencia de enfermedad renal en un grupo de personas con SD ajustando los resultados para la superficie corporal.

Material y métodos

Hemos realizado un estudio descriptivo transversal en que se incluyeron 297 pacientes con SD, en seguimiento en la Unidad de Síndrome de Down del Adulto del Hospital Universitario de La Princesa (Madrid). Se incluyeron todos los pacientes que habían acudido a nuestra consulta en los que se hubiera realizado una determinación de creatinina y urea en el último año.

Se recogieron variables clínicas, antropométricas y analíticas incluyendo función renal y parámetros asociados en las 297 personas registradas. Se analizaron las características de los pacientes con y sin IR realizando un análisis comparativo entre las mismas. Se definió ERC cuando el filtrado glomerular estimado por CKD-EPI era inferior a 60 ml/min/1,73m² (Andrassy, 2013). Posteriormente se ajustó el filtrado glomerular para la superficie corporal (SC) utilizando la fórmula de Dubois-Dubois (Du Bois & Du Bois, 1989). El índice de masa corporal (IMC) se calculó con la fórmula: peso (kg) / (talla en metros)².

En el análisis estadístico de los datos las variables cualitativas se presentaron como frecuencias absolutas y porcentajes, mientras que las variables cuantitativas se presentaron como media +/- desviación estándar. Para el análisis de variables cualitativas se utilizó el test Chi cuadrado o test exacto de Fisher. Para el análisis de variables cuantitativas de distribución normal se utilizó el test de t de Student o ANOVA. Todas las pruebas estadísticas se consideraron bilaterales y como valores significativos aquellas con p<0.05 (nivel de confianza 95%) Para el análisis de datos se utilizó el programa estadístico SPSS versión 20[®] (Chicago, Ill., USA).

Resultados

Características basales.

Doscientos noventa y siete pacientes fueron incluidos en el estudio, cuyas características basales se describen en la tabla 1. Destacan los valores en relación a la función renal, con creatinina media de 0,91±0,18 mg/dL y la media de FG se situó en 91±18 ml/min/1.73m². Tras ajustar para la SC, la media de FG se situó en 81±18 ml/min. Usando la fórmula de CKD-EPI, 8 personas (2,6%) con SD presentaron una ERC. Sin embargo, tras el ajuste para la SC, 29 personas con SD (9,8%) cumplían criterios de ERC.

Variable	Media±DE
Edad (años)	35±11
Sexo (varón)(%)	138 (46,5)
Peso (kg)	61±11
Talla (m)	1,48±0,09
IMC (kg/m ²)	27,7±5,2
Superficie corporal (SC) (m ²)	1,54±0,16
Diabetes mellitus (sí)(%)	12 (4)
Dislipemia (sí)(%)	32 (10,8)
Creatinina sérica (mg/dL)	0,91±0,18
Filtrado glomerular (ml/min/1,73m ²) [^]	91±18
Filtrado glomerular ajustado a SC	81±18
Proteinuria (sí)(%)*	3 (15,8)
Vitamina D (ng/mL)	31,1±16,7
Calcio (mg/dL)	9,3±0,4
Fósforo (mg/dL)	3,8±2,3

PTH (ng/L)	39±16
Fosfatasa alcalina (UI/L)	75±22
Hemoglobina (g/dL)	15,2±1,3

Tabla 1: Características basales

*Sólo 19 pacientes disponían de analítica de orina basal. ^El filtrado glomerular se ha estimado con la fórmula CKD-EPI.

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

Variables asociadas a la insuficiencia renal

En el análisis univariante se demostró que los pacientes con un FG inferior a 60 ml/min ajustado para SC, eran mayores en relación a aquellos con función renal normal ($p=0.012$). Además, hubo un menor porcentaje de varones en el grupo con IR ($p=0.012$), con menos peso y altura ($p=0.03$ and 0.01 , respectivamente), menor FG ($p<0.001$) y mayores niveles de creatinina sérica ($p<0.001$), y valores más bajos de hemoglobina ($p=0.042$) en comparación con las personas sin IR (ver tabla 2).

Variable	Sin insuficiencia renal (n=267)	Con Insuficiencia renal (n=29)	P
Edad (años)	34±10	42±11	<0,001
Sexo (varón)(%)	130 (48,7)	7 (24,1)	0,012
Peso (kg)	61,9±11,9	55,1±9,0	0,03
Talla (m)	1,49±0,08	1,43±0,07	0,01
IMC (kg/m ²)	27,8±5,3	26,8±4,7	0,31
Diabetes mellitus (sí) (%)	12 (4,5)	0	0,24
Dislipemia (sí) (%)	29 (10,9)	3 (10,3)	0,92
Creatinina sérica (mg/dL)	0,88±0,16	1,10±0,18	<0,001
Filtrado glomerular ajustado a SC [^]	84±15	52±7	<0,001
Proteinuria (sí) (%)*	1 (14,3)	2 (20)	0,76
Vitamina D (ng/mL)	30±15	36±22	0,14
Calcio (mg/dL)	9,3±0,4	9,3±0,3	0,42
Fósforo (mg/dL)	3,6±0,4	3,7±0,7	0,43
PTH (ng/L)	39±16	43±15	0,27
Fosfatasa alcalina (UI/L)	75±23	73±16	0,65
Hemoglobina (g/dL)	15,2±1,3	14,7±1,2	0,042

Tabla 2: Diferencias entre los sujetos con y sin insuficiencia renal en la población con Síndrome de Down.

*Sólo 19 pacientes disponían de analítica de orina basal. ^El filtrado glomerular se ha estimado con la fórmula CKD-EPI.

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

Discusión

Los criterios diagnósticos de ERC son los denominados marcadores de daño renal directos (inulina, DTPA, EDTA, iodotalamato), el aclaramiento de creatinina (KCr), y el cálculo del FG. Los marcadores directos son más precisos, pero su complicada

metodología los hace inviables en la práctica clínica rutinaria. El KCr es el test más difundido, pero sobrestima el FG en un 10-30% en estadios finales debido al aumento de secreción tubular de creatinina (Cr), así como conlleva el potencial error en la recogida de orina de 24 h.

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; entre las que destacan el MDRD y la ecuación de CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) que ha demostrado mejores resultados en cuanto a exactitud y precisión.

En este estudio reflejamos que utilizando dichas formulas clásicas para el cálculo del FG obtenemos una infraestimación del deterioro de función renal en los pacientes con SD, debido a la menor superficie corporal en general de estos sujetos, con talla menor que la población corporal añadiendo una peculiar composición corporal (mayor obesidad abdominal, tronco y extremidades cortas, menos masa muscular).

Si ajustamos dicho FG estimado a la superficie corporal, la prevalencia de enfermedad renal en personas con SD se triplica (de 2,7% a 9,8%), con todas las comorbilidades asociadas que supone una patología como la ERC; entre las que podemos destacar fenómenos como el envejecimiento, mayor riesgo cardiovascular o alteraciones en el metabolismo mineral óseo.

Muchos de los factores que aceleran el deterioro renal son modificables, por lo que será importante diagnosticar y conocer la enfermedad renal para actuar sobre ellos. Consideramos pues indispensable mejorar el diagnóstico de la enfermedad renal en una población de tan alta incidencia como el SD, para poder prevenir su progresión y tratar sus consecuencias.

Conclusión

Los sujetos con SD presentan una prevalencia oculta de IR que está infraestimada por la diferente composición corporal de esta población. Proponemos ajustar el FG a la SC para evitar infradiagnosticar esta patología para conseguir con más precisión un diagnóstico precoz de la enfermedad renal.

Referencias

- Andrassy KM (2013) Comments on 'KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease'. *Kidney Int* 84(3):622-3. doi: 10.1038/ki.2013.243.
- Bittles AH, Glasson EJ (2004) Clinical, social and ethical implications of changing life expectancy in Down syndrome. *Dev Med Child Neurol* 46:282–286. PMID: 15077698
- Corsi MM, Dogliotti G, Pedroni F, Galliera E, Malavazos AE, Villa R, Chiappelli M, Licastro F (2009) Adipocytokines in Down's syndrome, an atheroma-free model: Role of adiponectin. *Arch Gerontol Geriatr* 48(1):106-9. doi: 10.1016/j.archger.2007.10.011.
- Du Bois D, Du Bois EF. (1989) A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition*. 5(5):303-11; discussion 312-3. PubMed PMID: 2520314.
- Draheim CC, Geijer JR, Dengel DR (2010) 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*. 15;106(10):1512-6. doi:10.1016/j.amjcard.2010.06.079.
- Jovanovic SV, Clements D, MacLeod K (1998) Biomarkers of oxidative stress are significantly elevated in Down syndrome. *Free Radic Biol Med*. 25(9):1044-8. PubMed PMID: 9870557.
- Morris JK, Alberman E (2009) Trends in Down's syndrome live births and antenatal diagnoses in England and Wales from 1989 to 2008: Analysis data from the National Down Syndrome Cytogenetic Register. *BMJ* 339:b3794. doi: 10.1136/bmj.b3794
- Murdoch JC, Christine Rodger J, RAO SS, Fletcher CD, Dunnigan MG. (1977) Down's syndrome: an atheroma-free model? *BMJ* 2:226-8. PubMed PMID: 141966
- Real de Asua D, Parra P, Costa R, Moldenhauer F, Suarez C (2014) Evaluation of the impact of abdominal obesity on glucose and lipid metabolism disorders in adults with Down syndrome. *Res Dev Disabil*.35(11):2942-9. doi:10.1016/j.ridd.2014.07.038.
- Roizen NJ, Patterson D (2003) Down's syndrome. *Lancet* 361:1281-89. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12987-X