Nefrología al día

Sociedad Española de Nefrología

NEFROLOGÍA CLÍNICA · CONGÉNITAS Y HEREDITARIAS

ID NC-073

Enfermedad renal y síndrome de Down

Esther Ortega[1], **Borja Quiroga**[2]

[1] Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Infanta Leonor (Madrid, España)

[2] Servicio de Nefrología, Hospital Universitario de La Princesa. Madrid

Actualizado el **17 de septiembre de 2025**

Palabras clave: ERC, Trisomía 21

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Esther Ortega, Borja Quiroga. Enfermedad renal y síndrome de Down. En: Lorenzo V, López Gómez JM (Eds). Nefrología al día [Internet]. ISSN: 2659-2606. 2025 Disponible en: https://nefrologiaaldia.org/articulo/enfermedad-renal-y-sindrome-de-down/

CONTENIDO

Introducción 1
Trastornos congénitos renales 2
Metabolismo del ácido úrico 2
Enfermedad renal 3
Estimación de la función renal 4
Patología glomerular 5
Metabolismo mineral óseo (MMO) 6
Conclusiones 7
Referencias bibliográficas 7

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 variable entre 1/660 y 1/1000 de nacimientos vivos [1] [2].

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. Así mismo, existe una considerable variación fenotípica entre pacientes, pero también diferencias en la incidencia y presentación según el origen étnico y geográfico [2].

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.

Las enfermedades más frecuentes son las oftalmológicas (cataratas o queratocono), las lesiones dermatológicas, los trastornos musculoesqueléticos y la demencia. Además, las personas con SD presentan una elevada incidencia de alteraciones gastrointestinales, anomalías hema-

tológicas como la leucemia o endocrinas como el hipotiroidismo congénito [2]. Las principales causas de mortalidad precoz en esta población son las cardiopatías congénitas, arritmias cardiacas, hipertensión pulmonar, ictus cardioembólicos o la propia demencia [3].

A pesar de la amplia afectación del SD en los distintos órganos, la escasa evidencia existente demuestra una baja frecuencia de patología renal [4] [5].

Trastornos congénitos renales

Desde que en 1960 Berg describiese los primeros casos de SD con trastornos urológicos [6], se han reportado gran variedad de ellos, tales como estenosis pieloureteral, reflujo vesicoureteral (RVU), hipoplasia renal, uropatía obstructiva, válvulas de uretra posterior, algún caso aislado de dilatación de pelvis renal asintomática y ectopia renal izquierda [4] [7] [8].

Estas alteraciones se explican en parte por los altos niveles de endostatina, un inhibidor de la angiogénesis codificado en el cromosoma 21, documentados en el SD [9] [10], lo que hace que aquellos órganos altamente dependientes de la angiogénesis para su desarrollo, especialmente riñones y ojos, se vean afectados [11] [12]. Determinados factores implicados en la angiogénesis también son responsables del crecimiento de otras estructuras renales como los túbulos o las células epiteliales renales de la yema ureteral [13] [14]. En su conjunto, la deficiencia o inhibición de la angiogénesis puede condicionar alteraciones en la morfógenesis, elongación y ramificación ureteral, pudiendo dar lugar a las consabidas hipoplasia renal y RVU, frecuentes en el SD [12] [14].

Aunque la patología renal congénita en el SD se considera menos frecuente que otras complicaciones, un estudio reciente la sitúa como la cuarta patología congénita más común en el SD (precedida de defectos cardíacos, anomalías gastrointestinales y musculoesqueléticas), con prevalencias al nacer de entre 0,03 y 3,2% [5] [13] y una incidencia estimada en niños del 3,5 al 21,4% [7] [14] [15].

Es por ello que algunos autores sugieren que la prevalencia de estas malformaciones es lo suficientemente alta como para fomentar la detección sistemática mediante ecografía, y si ésta resultase patológica, continuar el estudio con un cistoureterograma [4], ya que por su carácter asintomático estas patologías podrían pasar desapercibidas pudiendo condicionar un aumento del riesgo de insuficiencia renal e infecciones del tracto urinario de repetición [16].

Metabolismo del ácido úrico

Desde etapas tempranas, la hiperuricosuria es un hallazgo relativamente frecuente en la población con SD, alcanzando hasta un 24% de prevalencia [17].

Varios investigadores han hipotetizado sobre el papel de los niveles elevados de ácido úrico en orina como una respuesta antioxidante compensatoria frente al aumento del estado prooxidante propio del SD [18] [19].

De igual modo, se ha objetivado una mayor prevalencia de hiperuricemia en niños y adultos con SD en comparación con la población sana. Según las series publicadas en niños, la hiperuricemia varía entre el 23,5% encontrada por Niegawa et al. [20], hasta el 32,7% según Kashima et al. [21], siendo más prevalente en hombres y aumentando de forma significativa con la edad.

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 [22].

Aunque también se ha descrito la obesidad como causa de hiperuricemia en personas con SD, esta hipótesis no tiene mucha aceptación al haber reportes de casos de hiperuricemia en niños con SD sin obesidad [23], sugiriendo que las anomalías en el metabolismo del ácido úrico ocurren antes que otros trastornos relacionados con el estilo de vida.

Por último, Manna C et al. [23] evaluaron el hierro no unido a proteínas (NPBI) en plasma y en eritrocitos en pacientes con SD y en 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.

Sin embargo, y de acuerdo con la evidencia disponible, datos referentes de la consulta monográfica de SD del adulto del Hospital Universitario de la Princesa de Madrid [24] [25], demuestran una prevalencia de hiperuricemia de hasta el 28%, sin documentarse ningún episodio de gota y sin encontrarse asociación entre este parámetro y la hipertensión arterial o el síndrome metabólico (p=0,43 y p=0,57 respectivamente). De hecho, se ha propuesto un efecto protector del ácido úrico sobre determinadas demencias, especialmente sobre la enfermedad de Alzheimer, secundario a una modulación del estrés oxidativo [26]. Por lo tanto, y a pesar de que la inercia terapéutica clásica nos puede llevar a tratar la hiperuricemia en el SD, dado que no existe una asociación con episodios de gota y el papel del ácido úrico en ciertas demencias no ha sido establecido (o incluso puede ser beneficioso), por el momento no existe una evidencia contundente que abogue por el tratamiento indiscriminado de la misma.

Enfermedad renal

Gracias a los avances médicos de las últimas décadas 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 [3]. Esto ha supuesto que esta población empiece a desarrollar patologías propias de edades avanzadas tales como la insuficiencia renal, apenas evaluada en estos sujetos [27].

Estimación de la función renal

En los escasos estudios donde se aborda esta problemática se utiliza la creatinina sérica como parámetro principal, si bien la estimación de la función renal en base a la creatinina presenta evidentes inconvenientes en las personas con SD. Su peculiar composición corporal, con mayor masa grasa (aunque poco aterogénica [28] [29]), mayor obesidad y menor masa muscular, hace que la creatinina probablemente no sea el mejor marcador de función renal; tal y como se ha publicado recientemente en un estudio realizado en niños [30], donde se demuestra que las formulas clásicas para estimar el filtrado glomerular derivadas de la creatinina sérica no pueden aplicarse en niños con SD, mostrando extensas diferencias entre ellos.

Nuestra experiencia basada en una importante población con SD respecto a la estimación de la función renal con ajuste a la superficie corporal, nos ha permitido determinar que la población con SD probablemente presenta una infraestimación del diagnóstico de enfermedad renal [31].

Por otro lado, estudios realizados tanto en autopsias [17], como in vivo [5] [32] han objetivado que las personas con SD presentan una estructura renal más pequeña y con menor masa nefronal funcionante que la personas sin SD, lo que añade otro argumento para desechar la creatinina como marcador válido para la estimación de la función renal.

Dentro de las alternativas a la creatinina, y obviando las tediosas técnicas isotópicas, disponemos de algunos marcadores de interés para estimar la función renal. Entre ellos, sólo la cistatina C ha sido evaluada en la población con SD. Sin embargo, los datos respecto a su utilización son contradictorios. Mientras que algún estudio muestra una adecuada correlación entre este marcador y la creatinina sérica [36], nuestra experiencia nos ha mostrado que la cistatina C precisa de un ajuste en la estimación de la enfermedad renal en el SD. De hecho, los datos derivados de nuestra consulta muestran que las personas con SD presentan unas cifras elevadas de cistatina C respecto a los valores de referencia en la población general [26] [27].

Estudios previos ya apuntaban que los valores plasmáticos de cistatina C no solo se correlacionan con la reducción del filtrado glomerular [33], sino que esta es también un marcador de daño vascular temprano [34] [35] [36]. Sin embargo, los pacientes con SD han sido propuestos como un modelo clínico libre de arteriosclerosis y aunque aún no se ha encontrado una explicación biológica para ello, numerosos estudios postulan a esta población como poseedora de una posible protección cardiovascular [33] [37] [38], por lo que el aumento de cistatina C no parece deberse en esta población al daño vascular.

Por otro lado, sabemos que la cistatina C se comporta como un biomarcador de inflamación [36] y 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 [39] [40], lo que podría quizás explicar las elevadas cifras de cistatina C en esta población.

Con todo esto, podemos concluir que el estudio de la función renal en las personas con SD no debe basarse ni en creatinina sérica ni probablemente tampoco en cistatina C, precisando de más estudios concretos en esta población para determinar el uso de ambas. Por el momento, carecemos de alternativas, puesto que existe muy poca evidencia sobre el uso de otros marcadores.

A pesar de ello, es muy relevante profundizar en el estudio de la función renal en el SD ya que desconocemos si por sus características inherentes (composición corporal, envejecimiento prematuro de los tejidos, estrés oxidativo, inflamación...) pueden presentar un elevado riesgo de presentar insuficiencia renal.

Por otro lado, las personas con SD han sido excluidas de los programas de terapia renal sustitutiva (TRS), por lo que solo disponemos de reportes anecdóticos [41] [42] [43].

Patología glomerular

Respecto a las lesiones glomerulares, apenas se han comunicado casos puntuales de datos histológicos por la dificultad técnica que supone la realización de una biopsia renal [44]. Algunos autores han descrito mediante estudios de autopsia en SD hallazgos histológicos «típicos" que incluían hipoplasia renal, glomérulos inmaduros, microquistes glomerulares y dilatación tubular [45].

Lo et al. describieron en 1998 [46] una glomerulopatía específica asociada al SD consistente en la dilatación quística del espacio de Bowman, al ser éste el único hallazgo patológico que encontraron significativamente más frecuente en SD en comparación con personas de la misma edad

Por su parte Said et al. revisaron en 2012 las características clínico-patológicas de 17 pacientes con SD (12 blancos y 5 afroamericanos con una edad media de 29 años) a los que realizaron biopsia renal [46]. No observaron microquistes glomerulares en ninguno de ellos, si bien la dilatación leve del espacio urinario estaba presente en el 41%. Además, los autores encontraron proteinuria en todos los pacientes (incluidos 3 con síndrome nefrótico) y hematuria en el 80%. El 90% padecían insuficiencia renal con una creatinina sérica media de 3,4 mg/dl. Entre los diagnósticos etiológicos, describieron un amplio espectro de enfermedades glomerulares, siendo la nefropatía IgA la más frecuente (30%), seguida de la glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS) (22%), glomerulonefritis membranoproliferativa (12%), glomerulonefritis posinfecciosa (12%), glomerulonefritis pauciinmune (12%), glomerulonefritis membranosa (6%) y nefritis lúpica (6%). No se encontró afectación tubulointersticial primaria o enfermedad vascular en ninguno de ellos, si bien esto podría deberse a la baja edad media de la muestra.

Por último, existe un reporte de microscopia electrónica en un adulto con SD que ha revelado podocitos hinchados con vacuolización y sin depósitos, acompañado de un número reducido de glomérulos, correspondientes con "oligonefronia" [47], similar a la "oligonefropatía de la prematuridad" descrita en 2004 [48]. Esta entidad tiene una evolución similar a otras que cursan con déficit de masa nefronal dando lugar a sobrecarga glomerular y a una hiperfiltración en las nefronas remanentes, perpetuando el proceso hiperfiltración-proteinuria-esclerosis glomerular. Así, Hodgin y D'Agati describieron esta anomalía con una histología propia de la GEFS

[49], presente en todos los pacientes estudiados y con ausencia de otros factores de riesgo para la GEFS secundaria que no fuese la prematuridad y el muy bajo peso al nacer (menos de 1500 g).

Por lo tanto, dentro de la escasa población con SD en la que se ha estudiado histopatológicamente la estructura renal, existe un amplio espectro de patologías que impresionan de estar correlacionadas con la población general, sin olvidar la posibilidad de alteraciones más específicas que no han sido confirmadas a día de hoy como la oligonefropatía o la dilatación quística [48] [49].

El aumento de la supervivencia de las personas con SD y acceso a la sanidad hace prever un mayor desarrollo de enfermedades renales en esta población, por lo que consideramos que se debe profundizar el estudio desde el punto de vista renal, siendo la biopsia renal un procedimiento de bajo riesgo cuyo beneficio es indiscutible.

Metabolismo mineral óseo (MMO)

Parece lógico asumir que las personas con SD tienen una densidad mineral ósea (DMO) significativamente menor que la población general debido a numerosos factores como el estilo de vida sedentario, la hipotonía muscular o la baja exposición a vitamina D.

La formación ósea ocurre en etapas tempranas de la vida, habiéndose demostrado por varios autores que los sujetos con SD presentan un pico de masa ósea precoz y menos acusado en relación con la población general [50], con un mayor riesgo de osteoporosis y fracturas óseas [27] [51].

La enfermedad mineral ósea (EMO) es un término amplio que incluye las alteraciones séricas del calcio, fósforo, vitamina D, hormona paratiroidea (PTH), klotho y factor de crecimiento de fibroblastos-23 (FGF-23) entre otros, y su asociación con las anormalidades en el crecimiento y en la mineralización ósea [52].

Al analizar estos parámetros analíticos en el SD se ha encontrado en primer lugar niveles bajos de vitamina D [53], demostrándose en el único ensayo clínico publicado hasta la fecha, que la administración de 1 g de calcio y 800 UI de vitamina D una vez al día, en 23 sujetos con SD, producía una mejoría de los biomarcadores de formación ósea sin cambios en el calcio y fósforo sérico [54].

Por otro lado, en nuestra experiencia, la comparación de los niveles de klotho y FGF-23 en sujetos con SD respecto a controles sin SD y pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), demostró niveles de klotho significativamente descendidos en el SD respecto a sus controles sin SD, así como niveles muy elevados de FGF-23, incluso más altos que los encontrados en pacientes con ERC [26]. Curiosamente, la prevalencia de ERC fue baja (3,8% según FGe por CKD-EPI), no justificando dichas alteraciones (al menos con la estimación del FGe disponible en nuestras consultas). Pese a la falta de explicación que justifique los hallazgos, la comentada estructura renal más pequeña con menor masa nefronal funcionante propia del SD y el envejecimiento celular de los propios túbulos renales podrían asociarse a un descenso en la síntesis de klotho sin un deterioro de la función renal 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 [55], 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 [56].

Por lo tanto, con la evidencia disponible, parece razonable el cribado de osteoporosis y osteopenia en personas con SD, intentando actuar sobre los factores modificables. La suplementación con vitamina D y calcio podrían incluirse en el arsenal de recomendaciones siempre que existan alteraciones en la mineralización [26] [27] [57], así como el aumento de ejercicio físico [58] y los programas de cribado.

Conclusiones

El SD es actualmente un problema de salud pública que pasa inadvertido por el clásico aislamiento de esta población con restricción al acceso en la evaluación sanitaria. Gracias a los últimos avances médicos, un acceso temprano a la atención estándar y un apoyo psicosocial más global, la esperanza de vida llega a alcanzar la sexta década de la vida. Sin embargo, a pesar de estar cada vez más integrados en el sistema sanitario, aún existe una brecha sustancial de la información relativa al SD. Dentro de las patologías con un grado de evidencia muy bajo o inexistente, nos encontramos con la ERC y las alteraciones derivadas de la misma. Por todo ello, se debe profundizar en el estudio del SD y de todas las comorbilidades asociadas al mismo con intención de esclarecer mejor esta patología.

Referencias bibliográficas

1. . 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.

2. . Marilyn J. Bull. Down Syndrome. N Engl J Med 2020; 382:2344-52.

3. . 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.

4. . Mercer ES, Broecker B, Smith EA, Kirsch AJ, Scherz HC, Massad A (2004) Urological manifestations of Down syndrome. J Urol 2004; 171:1250-53.

5. . Postolache L, Parsa A, Simoni P. Widespread kidney anomalies in children with Down syndrome. Pediatr Nephrol 2022; 37: 2361–2368. https://doi.org/10.1007/s00467-022-05455-y

6. . Berg JM, Crome L, France NE. Congenital cardiac malformations in mongolism. Br Heart J 1960; 22:331-46.

7. . Stoll C, Dott B, Alembik Y, Roth MP. Associated congenital anomalies among cases with Down syndrome. Eur JMed Genet 2015; 58:674–680

8. . Morris JK, Garne E, Wellesley D, Addor MC, Arriola L, Barisic I, Beres J, Bianchi F, Budd J, Dias CM, Gatt M, Klungsoyr K, Khoshnood B, Latos-Bielenska A, Mullaney C, Nelen V, Neville AJ, O'Mahony M, Queisser-Luft A, Randrianaivo H, Rankin J, Rissmann A, Rounding C, Sipek A, Stoianova S, Tucker D, deWalle H, Yevtushok L, Loane M, Dolk H. Major congenital anomalies in babies born with Down syndrome: a EUROCAT population-based registry study. Am J Med Genet 2014; 164A:2979–2986

9. . Zorick TS, Mustacchi Z, Bando SY, Zatz M, Moreira-Filho CA, Olsen B, Passos-Bueno MR. High serum endostatin levels in Down syndrome: implications for improved treatment and prevention of solid tumours. Eur J Hum Genet 2001; 9:811–814.

10. . Ryeom S, Folkman J. Role of endogenous angiogenesis inhibitors in Down syndrome. J Craniofac Surg 2009; 20:595–596

11. . Parsa CF, Silva ED, Sundin OH, Goldberg MF, De Jong MR, Sunness JS, Zeimer R, Hunter DG. Redefining papillorenal syndrome: an underdiagnosed cause of ocular and renal morbidity. Ophthalmology 2001; 108:738–749

12. . Parsa CF, Parsa A. Diagnosing papillorenal syndrome: see the optic papilla. Pediatr Nephrol 2008; 23:1893–1894

13. . Kupferman JC, Druschel CM, Kupchik GS. Increased prevalence of renal and urinary tract anomalies in children with Down syndrome. Pediatrics 2009; 124:e615–e621

14. . Rankin J, Tennant PW, Bythell M, Pearce MS. Predictors of survival in children born with Down syndrome: a registry-based study. Pediatrics 2012; 129:e1373–e1381

15. . Ariel I, Wells TR, Landing BH et al. The urinary system in Down syndrome: a study of 124 autopsy cases. Pediatr. Pathol 1991; 11: 879–88.

16. . Niamien-Attai C, Bacchetta J, Ranchin B, Sanlaville D, Cochat P. Renal abnormalities in Down syndrome: A review. Arch Pediatr 2017; 24:1013–1018.

17. . Málaga S, Pardo R, Málaga I, Orejas G, Fernández-Toral J. Renal involvement in Down syndrome. Pediatr Nephrol 2005; 20:614–7. http://dx.doi.org/10.1007/s00467-005-1825-9.

18. . Campos C, Guzmán R, López-Fernández E, Casado A. Urinary uric acid and antioxidant capacity in children and adults with Down syndrome. Clin Biochem 2010; 43: 228–33.

19. . Garlet TR, Parisotto EB, de Medeiros Gda S, Pereira LC, Moreira EA, Dalmarco EM, et al. Systemic oxidative stress in children and teenagers with Down syndrome. Life Sci 2013; 93:558–63.

20. . 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 2017; 61 (2)2:146–52.

21. . Kashima A, Higashiyama Y, Kubota M, Kawaguchi C, Takahashi Y, Nishikubo T. Children with Down's syndrome display high rates of hyperuricaemia. Acta Paediatr 2014. Aug;103(8):e359–64. DOI:10.1111/apa.12664. PMID: 24766390.

22. . 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.

23. . 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.

24. . Ortega Junco, Esther. Tesis Doctoral: "Valoración de la insuficiencia renal y sus complicaciones del metabolismo mineral-óseo y vasculares en las personas con Síndrome de Down". 2022. https://repositorio.uam.es/handle/10486/702502

25. . Ortega Junco E, Quiroga Gili B. El eje riñón-vaso-hueso en el síndrome de Down, Nefrología 2022.Volume 42, Issue 4. Pages 363-366, ISSN 0211-6995. https://doi.org/10.1016/j.nefro.2021.09.019.

26. . Chamorro A, Amaro S, Castellanos M, Segura T, Arenillas J, Martí-Fábregas J, et al. Safety and efficacy of uric acid in patients with acute stroke (URICO-ICTUS): a randomised, double-blind phase 2b/3 trial. Lancet Neurol 2014; 13:453–60, http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70054-7.

27. . Ortiz A, Mattace-Raso F, Soler MJ, Fouque D. Ageing meets kidney disease. Nephrol Dial Transplant 2022. Jun 30:gfac199. doi: 10.1093/ndt/gfac199. PMID: 35768068.

28. . 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.

29. . Corsi MM, Dogliotti G, Pedroni F, Galliera E, Malavazos AE, Villa R. Adipocytokines in Down's syndrome, an atheroma-free model: Roleof adiponectin. Arch Gerontol Geriatr 2009; 48:106–9.

30. . 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.

31. E. Ortega, P. Parra, L,O. Mayor, R. Costa, E. Roy, F. Moldenhauer, N. pascual, L. Salanova, R. Ferreiros, B. Quiroga. Caracterización renal de los pacientes con Síndrome de Down: desde la creatinina hasta klotho. Congreso S.E.N 2018.

32. . 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.

33. . Lombia F, Muryanb A, Canzonieri R. Revisión Biomarcadores en la lesión renal aguda: ¿paradigma o evidencia?. Nefrologia 2016; 36(4):339-46.

34. . López Gómez JM , Sacristán Enciso B, Micó M , Arias Meneses F , De Sande Medel F. , Alejo S. Cistatina C sérica y microalbuminuria en la detección del daño vascular y renal en estadios precoces, en pacientes de riesgo sin enfermedad renal crónica. Nefrologia 2011; 31(5):560-6

35. . Vega A, García de Vinuesa S, Goicoechea M , Verdalles U, Martínez-Pueyo ML, Chacón A. Evaluation of methods based on creatinine and cystatin C to estimate glomerular filtration rate in chronic kidney disease. Int Urol Nephrol 2013. Springer. DOI 10.1007/s11255-013-0607-8.

36. . 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 2018, Article ID 9191832, 7 pages. https://doi.org/10.1155/2018/9191832

37. . Murdoch JC, Rodger JC, Rao SS, Fletcher CD, Dunnigan MG. Down's syndrome: An atheroma-free model?. Br Med J 1977; 2:226-8.

38. . 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.

39. . 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.

40. . 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.

41. . Aksu N, Yavascan O, Anil M, Kara OD, Bal A, Anil AB. Chronic peritoneal dialysis in children with special needs or social disadvantage or both: contraindications are not always contraindications. Perit Dial Int 2012; 32:424-30. https://doi.org/10.3747/pdi.2009.00202.

42. . Kute VB, Vanikar AV, Shah PR, Gumber MR, Patel HV, Engineer DP, Thakkar UG, Trivedi HL. Down syndrome with end-stage renal disease. Indian J Clin Biochem 2013; 28(4):429-32. doi: 10.1007/s12291-013-0308-1. PMID: 24426250;

43. . Hausmann M, J, Landau D: A Down Syndrome Patient Treated by Peritoneal Dialysis. Nephron 2002; 92:484-486. doi: 10.1159/000063317

44. . Said SM, Cornell LD, Sethi S, Fidler ME, Al Masri O, Marple J. Acquired glomerular lesions in patients with Down syndrome. Hum Pathol 2012; 43:81-8. https://doi.org/10.1016/j.humpath.2011.04.009.

45. . Ariel I, Wells TR, Landing BH, Singer DB. The urinary system in Down syndrome: a study of 124 autopsy cases. Pediatr Pathol 1991; 11:879-88.

46. . 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.

47. . Wada N, Miyazaki K, Enya T, Okada M, Sugimoto K. Renal impairment associated with oligonephronia in a patient with Down syndrome. Pediatr Int 2020; 62(5):640-641. doi: 10.1111/ped.14140. PMID: 32342629.

48. . Rodríguez MM, Gómez AH, Abitbol CL, Chandar JJ, Duara S, Zilleruelo GE. Histomorphometric analysis of postnatal glomerulogenesis in extremely preterm infants. Pediatr Dev Pathol 2004; 7:17-25

49. . Hodgin JB, Rasoulpour M, Markowitz GS, D'Agati VD. Very low birth weight is a risk factor for secondary focal glomerulosclerosis. Clin J Am Soc Nephrol 2009; 4:71-6

50. . Costa R, Gullón A, De Miguel R, de Asúa DR, Bautista A, García C, et al. Bone Mineral Density Distribution Curves in Spanish Adults With Down Syndrome. J Clin Densitom 2018; 21:493–500, http://dx.doi.org/10.1016/j.jocd.2018.03.001.

51. . 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. https://doi.org/10.1007/s00198-021-06070-7.

52. . 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.

53. . García-Hoyos M, Riancho JA, Valero C. Bone health in Down syndrome. Med Clin 2017; 149:78–82, http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2017.04.020.

54. . Zubillaga P, Garrido A, Mugica I, Ansa J, Zabalza R, Emparanza JI. Effect of vitamin D and calcium supplementation on bone turnover in institutionalized adults with Down's Syndrome. Eur J Clin Nutr 2006; 60:605–9. http://dx.doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602357.

55. . 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.

56. . Wu J. Bone mass and density in preadolescent boys with and without Down síndrome. Osteoporos Int 2013; 24:2847-54. DOI 10.1007/s00198-013-2393-7. Springer.

57. . Magenis ML, Machado AG, Bongiolo AM, Silva MAD, Castro K, Perry IDS. Dietary practices of children and adolescents with Down syndrome. J Intellect Disabil 2018; 22:125–34, http://dx.doi.org/10.1177/1744629516686571.

58. . Reza SM, Rasool H, Mansour S, Abdollah H. Effects of calcium and training on the development of bone density in children with Down syndrome. Res Dev Disabil 2013; 34:4304–9, http://dx.doi.org/10.1016/j.ridd.2013.08.037.