

Estudio de las alteraciones de los lípidos en los pacientes en hemodiálisis periódica

F. Berisa,* P. Fernández Cano,** J. Fernández Fernández,* M. Salvá,* J. L. Gallego,*
D. Sanz Guajardo,* R. Lauzurica,* J. Botella *

Introducción.

La prolongación de la vida en el paciente urémico mediante hemodiálisis periódicas ha creado en estos enfermos una segunda patología. Uno de estos problemas es la arteriosclerosis, complicación frecuente y causante de una gran parte de la morbi-mortalidad de los sujetos sometidos al citado tratamiento.

En todos los estudios sobre supervivencia de los enfermos en hemodiálisis periódica se enfatiza sobre el gran riesgo de muerte por accidente cardiovascular, siendo en todas las series la primera causa de muerte. Drukker (1) refiere como estas complicaciones son responsables de aproximadamente la mitad de los fallecimientos. En la serie del National Dialysis Registry (2) sobre 5.000 pacientes en 1971 se señala un índice de muerte por alteración cardíaca del 30 % y por problemas cerebrovasculares y otras complicaciones vasculares del 17 %. Lo mismo señala Gurland (3) en un estudio en Europa en 1973 sobre 13.000 pacientes. De ese 50 % de muertes, un 20 % son debidas a infarto de miocardio o a accidente cerebrovascular. Lazarus (4) en 1975 revela una incidencia de muerte por infarto de miocardio o por accidente cerebrovascular en sujetos de 24 a 45 años de la población general estadounidense del 13,6 %, que se eleva al 46,9 % en los sujetos en hemodiálisis de la misma edad. Lindner (5), tras señalar asimismo a la enfermedad cardiovascular como la mayor causa de muerte, refiere unos índices de mortalidad acumulada del 26 por 1.000 después del primer año de tratamiento, de 182 por 1.000 después de los 6 años y del 284 por 1.000 a los

10 años, por alteración coronaria. Para la E. D. T. A. (6), en el año 1979 por cada 1.000 enfermos murieron 13,5 por isquemia miocárdica o infarto y 11,1 por accidente cerebrovascular.

Parece, por lo tanto, que el riesgo de arteriosclerosis es muy elevado en esta población. Como factores se han implicado la hipertensión arterial, hipertrigliceridemia, intolerancia a los hidratos de carbono, hiperuricemia, hiperparatiroidismo, medianas moléculas, etc.

El objetivo de este trabajo es estudiar la frecuencia de alteraciones lipídicas en pacientes con fracaso renal crónico en tratamiento con hemodiálisis periódicas. Al mismo tiempo, se intenta correlacionar estas alteraciones con distintos parámetros: tiempo en hemodiálisis, hipertensión arterial y presencia o no de calcificaciones vasculares.

Material y métodos

El estudio se ha realizado sobre los datos de 33 pacientes, 19 hombres y 14 mujeres. La edad media del grupo es de $39,27 \pm 12,46$ años.

Llevan en tratamiento con hemodiálisis periódicas una media de $53,03 \pm 32,34$ meses. Presentan hipertensión arterial 21 pacientes. Tienen calcificaciones vasculares radiológicamente visibles 12 pacientes (tabla I).

Se determinó el colesterol por el método de Huang, basado en la reacción de Liebermann (7).

Colesterol unido a la fracción HDL determinado por separación de HDL mediante precipitación de LDL y VLDL con dextran sulfato 500 y $\text{Cl}_2\text{Mg}_2\text{M}$ y cuantificación del colesterol en el sobrenadante por el método de Liebermann-Buchard (8).

Determinación enzimática de triglicéridos

* Servicio de Nefrología.

** Servicio de Bioquímica Clínica.
Clínica Puerta de Hierro. Madrid.

TABLA I

Pacientes	33	
Varones	19	
Con H. T. A.	21	
Con calcificación	12	
Edad	39,27 ± 12,46	
Tiempo en hemodiálisis	53,03 ± 32,34	Cifras normales
Colesterol	165,79 ± 43,60	150-262
Triglicéridos	153,12 ± 75,53	70-190
Colest.-HDL	33,59 ± 8,56	40-70

tras saponificación química. Kit de Boehringer Mannheim (9).

Todos ellos, determinados tras 12 horas de ayuno y 48 horas más tarde de la última hemodiálisis.

Para objetivar calcificaciones vasculares, se realizó radiología completa.

Se consideró hipertenso todo paciente con tensión diastólica igual o superior a 95 mmHg o toma medicación antihipertensiva. Obtenida la T. A. por el método del manguito.

Resultados

Colesterol = la media de este parámetro está dentro de la normalidad 165,79 ± 43,60 mg %, pero se mueve por debajo de ella (150-262 mg %). Es prácticamente igual en varones que en mujeres: 167,53 ± 46,70 y 163,43 ± 40,60, respectivamente (tabla II).

Triglicéridos = la media está dentro de la normalidad, pero moviéndose en cifras superiores a ella, 153,12 ± 75,53 mg % (normal 70-190 mg %). Hay una clara diferencia entre sexos, varones 176,37 ± 85,80; mujeres 121,57 ± 44,60. $p < 0,001$ (tabla II).

Colesterol HDL = claramente por debajo de la normalidad 33,59 ± 8,56 mg % (normal 40-70 mg %). Siendo en varones 31,83 ± 7,70 y mujeres 35,86 ± 9,36. $p < 0,05$.

Analizada la posible correlación entre edad y

los tres parámetros anteriores, se ha calculado en coeficiente de correlación que en ningún caso ha sido significativo: 0,14; 0,17; 0,04.

Tiempo en hemodiálisis y cifras de colesterol, triglicéridos y colesterol HDL = a más tiempo de tratamiento corresponde mayor nivel de colesterol plasmático, pero la correlación no es buena ($r = 0,24$; p no significativa) (fig. 1).

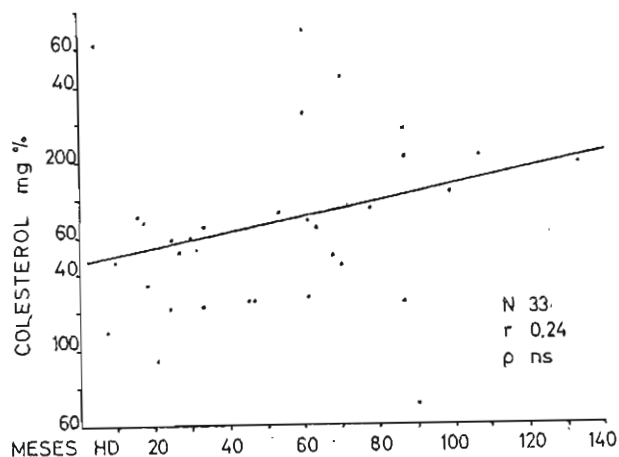


Fig. 1

Respecto a los triglicéridos, la correlación es buena: $r = 0,56$; $p < 0,001$. A más tiempo en hemodiálisis periódicas, mayores cifras de triglicéridos (fig. 2).

La correlación entre el tiempo en hemodiálisis y colesterol HDL es inversa: a más meses de tratamiento, menos colesterol unido a las HDL. La r no es muy alta, 0,38; pero $p < 0,025$.

Siendo poco viable realizar biopsia a todos los pacientes, la arteriosclerosis la objetivamos por las calcificaciones vasculares. Aunque aceptamos que es un método bastante grosero. De los 12 pacientes con calcificaciones, 11 son varones y sólo 1 mujer. Claramente significativo $X^2 10,59$, $p < 0,001$ (tabla III).

Los pacientes con calcificaciones tienen una media de 48,75 ± 7,55 años, los que no muestran calcificaciones 33,86 ± 11,50 años, $p < 0,001$.

TABLA II

	Colesterol	Triglicéridos	Colest.-HDL
Hombres	167,53 ± 46,70	176,37 ± 85,80	31,83 ± 7,70
Mujeres	163,43 ± 40,60	121,57 ± 44,60	35,86 ± 9,36
p	n. s.	< 0,001	< 0,05
Con calcificaciones	182,17 ± 51,34	172,42 ± 73,00	32,55 ± 7,37
Sin calcificaciones	156,43 ± 36,58	142,10 ± 76,46	34,14 ± 9,25
p	< 0,025	< 0,01	n. s.
Con hipertensión	157,33 ± 34,78	140,67 ± 63,32	34,00 ± 7,16
Sin hipertensión	180,58 ± 54,35	175,42 ± 92,01	32,82 ± 11,13
p	< 0,05	n. s.	n. s.

TABLA III

	Con calcificaciones	Sin calcificaciones	
Hombres	11	18	p < 0,001
Mujeres	1	13	
Con hipertensión	8	13	
Sin hipertensión	4	8	p n. s.
Edad	48,75 ± 7,55	33,86 ± 11,50	p < 0,001
Tiempo en hemodiálisis	74,42 ± 17,50	40,81 ± 32,77	p < 0,001

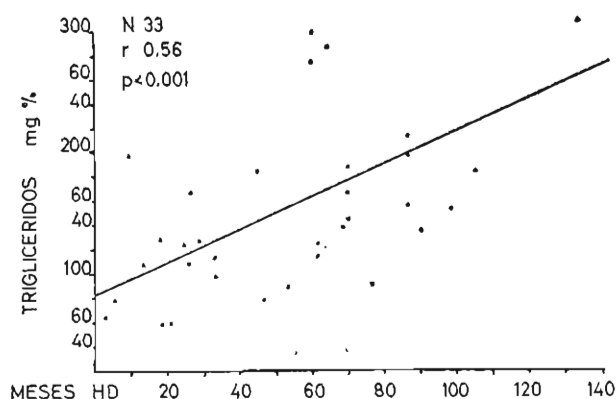


Fig. 2.

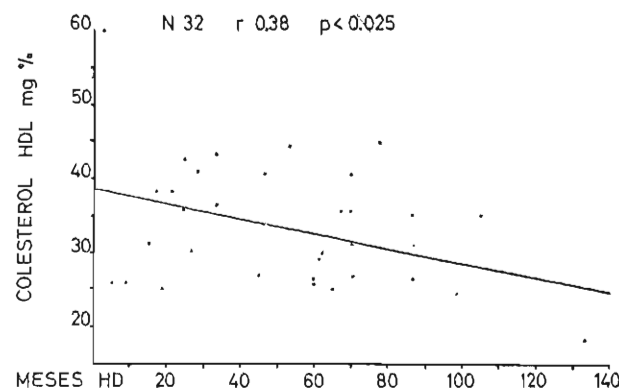


Fig. 3.

El tiempo de permanencia en hemodiálisis es muy significativo. Los que presentan calcificaciones, 74,42 ± 17,50 meses y los que no, 40,81 ± 32,77; p < 0,001 (tabla III).

Asimismo, los pacientes con calcificaciones presentan cifras de colesterol de 182,17 ± 51,34 frente a los que no las tienen 156,43 ± 36,58 mg %. p < 0,025 (tabla II).

Respecto a las cifras de triglicéridos son de 172,42 ± 73 mg % frente a 142,10 ± 74,46. p < 0,01 (tabla II).

Las cifras de colesterol HDL son de 32,55 ± 7,37, de los que tienen calcificaciones vasculares, frente a 34,14 ± 9,25 de los que no las presentan. No es significativo (tabla II).

De los 21 pacientes con hipertensión arterial, 8 tienen calcificaciones; y de 12 sin hipertensión, 4 tienen calcificaciones. Cifras que son estadísticamente significativas (tabla III).

Los pacientes con HTA tienen un colesterol más bajo, 157,33 ± 34,78 frente a 180,58 ± 54,35 mg % de los que no tienen hipertensión. p < 0,05. Difícil de explicar (tabla II).

Respecto a los triglicéridos, no hay relación con la T.A. Los pacientes con hipertensión tienen cifras de triglicéridos de 140,67 ± 63,32 mg %. Sin hipertensión 175,42 ± 92,01 (tabla II).

Con el colesterol HDL no hay tampoco correlación 34,00 ± 7,16 de los que presentan hiper-

tensión arterial frente a 32,82 ± 11,13 mg % de los que no tienen hipertensión (tabla II).

Discusión

Las alteraciones lipídicas están consideradas como un factor de riesgo de aterogénesis (10, 11, 12). En el enfermo urémico, la hiperlipidemia es una complicación frecuente, tanto en el sujeto dializado como no dializado.

Está plenamente documentada la frecuente elevación de los triglicéridos endógenos que circulan en el plasma transportados sobre todo por las prebetalipoproteínas. Siendo la hiperlipoproteinemia tipo IV la más frecuentemente observada (13, 14, 15).

Según Frank (16), se aprecian elevaciones significativas de los triglicéridos a partir de aclaramiento de creatinina por debajo de 50 c.c./minuto, siendo máximo cuando éste es menor de 10 c.c./min. Para este mismo autor, la frecuencia de hiperlipidemia decrece a partir del quinto año de tratamiento con hemodiálisis periódicas. Otros autores no encuentran esta correlación. En nuestro estudio, las cifras de triglicéridos aumentan con el tiempo transcurrido. En con-

traste con lo publicado, las cifras medias de triglicéridos en nuestros enfermos están dentro de la normalidad, aunque tienden a moverse por encima de ella. Siendo más elevadas en los varones. No encontramos correlación con la edad de los enfermos. En la etiología de la hipertriglicéridemia se han invocado tanto un aumento de la producción como un defecto en su metabolismo. En el aumento de su producción, se implica el hiperinsulinismo, frecuente en estos enfermos, que estimularía la producción hepática de triglicéridos. Hay también trabajos que no encuentran esta correlación o bien el papel que se le atribuye. Asimismo, hay resultados contradictorios respecto al glucagon o a la hormona del crecimiento. Parece que hay informes más favorables sobre la alteración de su metabolismo. Tanto a favor de una inhibición del factor de activación de la lipoproteinlipasa como, sobre todo, un aumento en la uremia de sustancias capaces de alterar la actividad de la lipoproteinlipasa (13, 14, 15, 16, 17, 18).

Las cifras de colesterol en el urémico suelen ser normales. En nuestros enfermos así se demuestra, pero se mueven por debajo de la normalidad, tanto en varones como en mujeres. No hay correlación con la edad.

A las HDL se les ha concedido una acción protectora respecto a la alteración vascular (19, 20, 21). Dándoles un cometido de transporte de colesterol de los tejidos al hígado y de competición con las LDL respecto a receptores celulares.

En nuestros resultados, encontramos menos colesterol unido a la fracción HDL a más tiempo transcurrido en hemodiálisis. Pero no vemos correlación con la edad de los enfermos.

Respecto a las calcificaciones vasculares, se han considerado parte esencial de la enfermedad arterial en el paciente urémico, correlacionado con el tiempo en tratamiento pero no con la edad (22). Nuestros datos encuentran relación con ambos parámetros. La calcificación acelerada podría deberse a alteración de las fibras vasculares, niveles aumentados de hormona paratiroidea, elevación del producto calcio/fósforo y a la hipertensión arterial. Hay estudios (22, 23) donde el mayor papel parece jugarlo esta última. No ocurre esto en nuestro caso, pero puede deberse a que las cifras tensionales se han tomado en un momento determinado; podríamos encontrar otros resultados de estudiarlo a través del tiempo.

Mientras para varios autores (23) no hay relación alguna entre arteriosclerosis y lípidos plasmáticos, en nuestro caso sí lo hay, con las cifras de triglicéridos y colesterol, pero no con las de colesterol HDL. Aunque bien es cierto que todos

nuestros enfermos tienen descendidos los niveles de este último parámetro.

Las calcificaciones son visibles en 12 pacientes, sólo uno es mujer (precisamente la paciente que lleva más tiempo en hemodiálisis de todos los pacientes de este estudio, 13 años). Claramente significativo.

Según nuestros resultados, los varones presentan cifras más elevadas de triglicéridos y menores de colesterol HDL comparados con las mujeres. Más alteraciones lipídicas y más calcificaciones vasculares en los hombres.

Asimismo, en nuestros pacientes, con el tiempo empeoran tanto la dislipidemia como las calcificaciones vasculares. Lo que está por ver es si son causa-efecto o ambas secundarias al factor tiempo.

La arteriosclerosis de los pacientes urémicos puede ser debida a múltiples factores que alteran la pared vascular, interviniendo tanto alteraciones metabólicas como hormonales que se suceden en la uremia. Así como a factores urémicos propiamente dichos, capaces de alterar el endotelio vascular. Y también la terapéutica empleada en estos enfermos.

Bibliografía

1. Drukker, W.; Haagsma-Schouten, W.; Alberts, Chr.; Baarda, B.: Report on Regular Dialysis Treatment in Europe. Proc EDTA 7, 3, 1970.
2. Burton, B.; Krueger, K.; Bryan, F.: National Registry of Long-Term Dialysis Patients. JAMA 218, 718, 1971.
3. Lowrie, E.; Lazarus, J.; Hampers, C.; Merrill, J.: Cardiovascular disease in dialysis patients. The New England Journal of Medicine 290: 737, 1974.
4. Lazarus, J.; Lowrie, E.; Hampers, C.; Merrill, J.: Cardiovascular disease in uremic patients on hemodialysis. Kidney Int. 7 S: 167, 1975.
5. Lindner, A.; Charra, B.; Sherrard, D.; Scribner, B.: Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. The New England Journal of Medicine. 290: 697, 1974.
6. Brynger, H.; Brunner, F., et al.: Dialysis and Transplantation in Europe. Proc. EDTA. 17: 4, 1980.
7. Huang et al.: Application to rapid serum cholesterol determination. Analytical Chemistry. 33: 1405, 1961.
8. Finley, P.: Cholesterol in HDL, use of Mg^{2+} /dextran sulfate in its enzymen measurement. Clin. Chem. 24: 93, 1978.
9. Eqqstein, M., et Crentz, F.: Klin Wschr, 44: 267, 1966.
10. Trayner, I.; Mannarino, E.; Clyne, C.; Thompson, G.: Serum lipids and high density lipoprotein cholesterol in peripheral vascular disease. Br. J. Surg. 67: 497, 1980.
11. Pearson, T.; Bulkley, B.; Achuff, S.; Kwiterovich, P.; Gordis, L.: The association of low levels of HDL cholesterol and arteriographically defined coronary artery disease. Am. J. Epidemiol. 109: 285, 1979.
12. Jenkins, P.; Harper, R.; Nestel, P.: Severity of co-

- ronary atherosclerosis related to lipoprotein concentration. *Brit. Med. J.* 2: 388, 1978.
13. Ibels, L.; Simons, L.; Kins, J.; Williams, P.; Neale, F.; Stewart, J.: Studies on the Nature and Causes of Hyperlipidaemia in Uraemia, Maintenance Dialysis and Renal Transplantation. *Quarterly Journal of Medicine.* 176: 601, 1975.
 14. Bagdade, J.; Casaretto, A.; Albert, J.: Effects of chronic uremia hemodialysis and renal transplantation on plasma lipids and lipoproteins in man. *J. Lab. Clin. Med.*, 87: 37, 1976.
 15. Bagdade, J.; Porte, D.; Bierman, E.: Hypertriglyceridemia. A metabolic consequence of chronic renal failure. *The New England Journal of Medicine.* 279: 181, 1968.
 16. Frank, W., et al.: Relationship of plasma lipids to renal function and length of time on maintenance hemodialysis. *Am. J. Clin. Nutr.* 31: 1.886, 1978.
 17. Bagdade, J.: Uremic lipemia. *Artch. Intern. Med.* 126: 875, 1970.
 18. Murase, T.; Cattran, D.; Rubenstein, B.; Steiner, G.: Inhibition of Lipoprotein Lipase By Uremic Plasma, A possible Cause of Hypertriglyceridemia. *Metabolism.* 24: 1.279, 1975.
 19. Planas, E.; Fiol, C.; Sabaté, I.: Determinación del colesterol de la fracción HDL como factor de riesgo de arterioesclerosis. *Medicina Clínica,* 75: 331, 1980.
 20. Goldstein, J.; Brown, M.: The low-density lipoprotein pathway and its relation to atherosclerosis. *Ann. Rev. Biochem.*, 46: 897, 1977.
 21. Levy, R.; Rifkind, B.: The structure, function and Metabolism of High-density Lipoproteins: A status report. *Circulation.* 62 suppl. IV: 4, 1980.
 22. Ibels, L. et al.: Arterial calcification and pathology in uremic patients undergoing dialysis. *Am. J. Med.* 66: 790, 1979.
 23. Vicenti, F.; Amend, W.; Abele, J.; Feduska, N.; Salvatierra, O.: The role of hypertension in hemodialysis associated atherosclerosis. *Am. J. Med.* 68: 363, 1980.