

Hiperlipidemia y síndrome nefrótico

C. Villabona¹, R. Albertí², J. Joven³

1. Servicio de Medicina Interna, Hospital Príncipes de España, Bellvitge.

2. Laboratorio del Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona.

3. Laboratorio del Hospital Sant Joan de Reus. Facultad de Medicina de Reus, Universidad de Barcelona.

La primera descripción de las alteraciones lipídicas en el síndrome nefrótico corresponde a Blackall en 1811 al hallar un suero de aspecto lechoso en pacientes nefróticos (1). Posteriormente, Epstein (2) en 1917 y Daniels (3) en 1925 señalaron la elevación en el suero del colesterol así como de los triglicéridos y fosfolípidos. Desde entonces, numerosos estudios han contribuido a perfilar el trastorno del metabolismo lipídico que constituye uno de los rasgos más característicos del síndrome nefrótico. Sin embargo, numerosos aspectos de su patogenia permanecen por elucidar y especialmente si la hiperlipemia presente en gran número de estos pacientes constituye un riesgo de enfermedad aterosclerótica.

Perfil lipídico en el síndrome nefrótico

Gran número de estudios sobre el metabolismo lipídico en el síndrome nefrótico incluyen factores como fármacos (esteroides, etc.), enfermedades subyacentes (diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico, etc.), edad, factores nutricionales, o afectación de la función renal que pueden influenciar tanto el nivel como el perfil de la alteración del metabolismo lipídico, lo que constituye un problema que dificulta la correcta interpretación del trastorno lipídico en esta entidad.

El hallazgo más característico de la hiperlipemia del síndrome nefrótico es la elevación del colesterol sérico, tanto de su fracción libre como de la esterificada (4). Por lo general, la elevación es tanto más acusada cuanto más severo sea el síndrome nefrótico (5). También se produce una elevación de los fosfolípidos séricos, aunque es menos marcada que la elevación del colesterol, dando lugar a un aumento en la relación colesterol/fosfolípidos (5).

Los triglicéridos séricos, por el contrario, se hallan elevados de forma menos constante, aumentando especialmente cuando la proteinuria es muy elevada y la hipoalbuminemia muy acusada (4, 6-9).

El perfil lipídico electroforético en el síndrome nefrótico es muy variable siendo los tipos IIa, IIb,

y los V los más frecuentes, apareciendo cada uno de ellos en un tercio de los casos estudiados; mucho más raramente aparecen los tipos III o IV (8, 10, 11).

En la actualidad se prefiere el estudio de las fracciones lipídicas obtenidas por ultracentrifugación preparativa. La mayor parte de los estudios indican una elevación de las fracciones VLDL, IDL y LDL, así como el colesterol ligado a cada una de estas partículas (9, 11, 12). Con el agravamiento del síndrome nefrótico se produce una elevación más marcada en las dos primeras fracciones que en las LDL (11, 12). Los estudios de la fracción HDL dan lugar a resultados muy variables o incluso contradictorios. Se ha descrito valores normales, elevados o disminuidos, aunque en la mayoría de los pacientes nefróticos las HDL son normales y sólo se hallan disminuidas cuando el síndrome nefrótico es prolongado y la albúmina sérica muy disminuida (9, 12, 13-20). Mucho más constantes, sin embargo, son las modificaciones cualitativas en la composición de las HDL. La subfracción HDL₂ y su principal apoproteína, la A₁, se hallan en la mayor parte de los estudios, disminuidas (13, 15). Otros, no obstante, hallan tan sólo una elevación de la relación apo A₁/HDL-colesterol en los pacientes nefróticos respecto al grupo control (21).

Patogenia de la hiperlipemia en el síndrome nefrótico

Aunque el mecanismo íntimo responsable de la hiperlipoproteinemia en el síndrome nefrótico no se conoce, existen evidencias que indican que el principal factor es el aumento en la síntesis hepática de las lipoproteínas, siendo las modificaciones en el catabolismo, factores secundarios (22).

Gran número de estudios sugieren una relación inversa entre la concentración sérica de albúmina y las lipoproteínas séricas, de forma que el restablecimiento de la cifra sérica de albúmina, bien por la remisión del síndrome nefrótico o por la infusión de albúmina, determina una disminución de la concentración sérica de lipoproteínas (8, 9, 12, 23, 24). Se sugiere que la disminución de la albúmina sérica induce el aumento en la síntesis hepática de albúmina y, de forma paralela, el aumento en la síntesis hepática de las lipoproteínas (25). Sin embargo, el hecho de que esta relación no aparezca en algunos estudios tanto en humanos (5) como en animales (26), así como la disminu-

ción de la lipogénesis hepática cuando se produce una elevación de la presión oncótica con dextrano o partículas de polivinilpirrolidona, indican que puede no ser la albúmina, sino la disminución de la presión oncótica, la que primariamente determine la modificación de las lipoproteínas (23, 26, 27). Por el contrario, estudios recientes indican que la viscosidad plasmática total no determina un aumento en la producción hepática de lipoproteínas aunque cambios locales en la viscosidad del líquido intersticial hepático que rodea la membrana del hepatocito pudiera determinar una inducción en la lipogénesis hepática (18).

Las alteraciones en el catabolismo de las lipoproteínas en el síndrome nefrótico ocurren a diferentes niveles. En primer lugar, existe una disminución en la actividad del enzima lipoproteinlipasa (LPL) (28, 29). En condiciones normales, la actividad de este enzima sobre los triglicéridos de las partículas VLDL da lugar a la liberación de ácidos grasos libres que son aclarados del plasma por su rápida unión con la albúmina; en el síndrome nefrótico y a medida que la concentración sérica de albúmina va disminuyendo, esta acción de "tamponamiento" se halla disminuida, determinando un acúmulo de ácidos grasos libres que inhiben la acción del enzima (6). Asimismo, algunos estudios indican que en el síndrome nefrótico existe un déficit de apo-CII, cofactor transferido a partir de las HDL, y necesario para la actividad de la LPL (30). Algunos autores, por el contrario, han hallado un aumento de la apo-CII en pacientes con síndrome nefrótico, sugiriendo que la disminución de apo-CII en el plasma no ocurre de forma absoluta sino tan sólo en relación con el extraordinario aumento de VDL (31).

En aquellos estudios en que la determinación de las HDL en pacientes nefróticos se ha hallado disminuida, se sugiere que dado que el tamaño molecular de las HDL es similar a la albúmina, existe una excreción anormalmente elevada de HDL a través de la membrana glomerular lesionada, que supera la síntesis hepática de HDL (32, 33). La disminución de las partículas HDL tendría como consecuencia, en primer lugar, la menor disponibilidad de transferir apo-CII a las VLDL necesario para la activación de la LDL. Además, se produce una disminución de la elevación del colesterol del endotelio vascular y otros tejidos determinando un incremento en el riesgo ateroesclerótico de estos pacientes. Respecto a las subfracciones de las HDL, se ha descrito una disminución significativa de las HDL₂ junto con unas concentraciones normales o aumentadas de HDL₃ (13). Se ha sugerido que en el síndrome nefrótico existe un defecto en la conversión de HDL₃ a HDL₂ que daría lugar a una disminución en la hidrólisis de las VLDL y una transferencia defectuosa de los componentes de superficie a las HDL₃ (34).

Estudios realizados en animales y humanos demuestran una disminución de la actividad lecitinaciltransferasa (LCAT), bien a través de una pérdida del enzima por la orina o bien a través de una disminución de la eliminación de la lisolecitina, producida junto con la esterificación del colesterol, como consecuencia de la hipoalbuminemia (16, 35). La acumulación de lisolecitina determina una disminución en la actividad de la LCAT, lo cual a su vez produce una disminución en la esterificación del colesterol y su ulterior transporte por las partículas HDL. Consecuentemente, el acúmulo de colesterol no esterificado determina una disminución de la actividad LPL (36). Asimismo, la menor síntesis de HDL da lugar a una menor disponibilidad de cofactores (apo-CII, etc.). En el síndrome nefrótico existe un defecto en la conversión de las VLDL residuales o IDL a LDL. Ello ocurre en parte por una disminución de la actividad LCAT o bien por el descenso en la presión oncótica, lo que justificaría el mayor incremento en el plasma de las partículas VLDL respecto a las LDL a medida que se agrava la hipoalbuminemia (9).

Síndrome nefrótico y riesgo cardiovascular

Dado que en la mayor parte de los pacientes con síndrome nefrótico se produce una marcada elevación del colesterol y triglicéridos en el suero y que algunos estudios señalan una disminución de las partículas séricas de HDL, se ha sugerido que los pacientes con síndrome nefrótico tienen un riesgo cardiovascular mayor que la población control (10). De hecho, se habría descrito pacientes nefróticos con lesiones ateroescleróticas precoces (37). Sin embargo, la mayor parte de los estudios destinados a elucidar esta cuestión incluyen factores que por si solos ya determinan un riesgo cardiovascular mayor (38-40). Así, muchos pacientes presentan un síndrome nefrótico consecutivo a una patología subyacente de bien probado incremento de ateroesclerosis como la diabetes mellitus o la hipertensión arterial. Gran número de estudios incluyen pacientes con insuficiencia renal avanzada sometidos a medicaciones como los esteroides que modifican *per se* el metabolismo de las lipoproteínas. Los estudios longitudinales realizados en pacientes nefróticos, excluidos cualquiera de los factores citados, indican que los pacientes permanecen pocos años con síndrome nefrótico puro, dado que la mayoría o bien remiten espontáneamente o con el tratamiento o bien abocan a la insuficiencia renal. Por ello, sólo unos pocos pacientes se hallan sometidos a una hiperlipoproteinemia secundaria tan sólo al síndrome nefrótico durante varios años y a un mayor riesgo cardiovascular (33, 41). Por último, un factor decisivo

en el desarrollo de aterosclerosis acelerada en pacientes con síndrome nefrótico es la concentración sérica de colesterol ligado a las HDL de forma que algunos pacientes nefróticos tienen esos niveles disminuidos y se hallan con un riesgo aterosclerótico aumentado (12, 42).

En cualquier caso y pese a las dificultades de llevar a cabo estudios prospectivos amplios (debido a la baja incidencia del síndrome nefrótico y a la variabilidad de la evolución de la enfermedad) deben diseñarse estudios epidemiológicos a largo plazo controlando las numerosas variables que influyen tanto en los factores de riesgo cardiovascular bien establecidos como en las lipoproteínas.

Bibliografía

- Blakcall, J.: Observations on the nature and cure of dropsies, and particularly on the presence of the coagulable part of the blood in dropsical urine. Longman Green, London, 3rd ed., 1818.
- Epstein, A. A.: The nature and treatment of chronic parenchymatous nephritis (nephrosis). *JAMA*, 69: 444, 1917.
- Daniels, W. B.: Plasma-lipoids in renal disease. *Br. J. Ex. Pathol.*, 6: 283, 1925.
- Baxter, J. H.: Hyperlipoproteinemia in nephrosis. *Arch. Intern. Med.*, 109: 146, 1962.
- Thomas, E. M.; Rosenblum, A. H.; Lander, H. B.; Fisher, R.: Relationship between blood lipids and blood protein levels in the nephrotic syndrome. *Am. J. Dis. Chil.*, 81: 207, 1951.
- Kekki, M.; Nikkila, L. A.: Plasma triglyceride metabolism in the adult nephrotic syndrome. *Eur. J. Clin. Invest.*, 1: 345, 1971.
- Jensen, H.: Plasma protein and lipid pattern in the nephrotic syndrome. *Acta Med. Scan.*, 182: 465, 1967.
- Newmark, S. R.; Anderson, C. F.; Donacho, J. V.; Ellefson, A. D.: Lipoprotein profiles in adults nephrotics. *Mayo Clin. Proc.*, 50: 359, 1975.
- Baxter, J. H.; Goodman, H. C.; Havel, R. J.: Serum lipid and lipoprotein alterations in nephrosis. *J. Clin. Invest.*, 39: 455-465, 1960.
- Mallick, N. P.; Short, C. D.: The nephrotic syndrome and ischaemic heart disease. *Nephron*, 25: 54-57, 1981.
- Chopra, J. S.; Mallick, N. P.; Stone, M. C.: Hyperlipoproteinemia in nephrotic syndrome. *Lancet*, 1: 317, 1971.
- Gherardi, E.; Rotz, E.; Calandra, S.; Genova, R.; Tamborino, A.: Relationship among the concentrations of serum lipoproteins and changes in their chemical composition in patients with untreated nephrotic syndrome. *Eur. J. Clin. Invest.*, 7: 563, 1977.
- Muls, E.; Rossemen, M.; Daneels, R.; Schurger, M.: Lipoprotein distribution and composition in the human nephrotic syndrome. *Atherosclerosis*, 54: 225-237, 1985.
- Ohta, T.; Matsuda, I.: Lipid and apolipoprotein levels in patients with nephrotic syndrome. *Clin. Chim. Acta*, 117: 133-143, 1981.
- Short, C. D.; Durrington, P. N.; Millick, N. P., et al.: Serum and urinary high density lipoproteins in glomerular disease with proteinuria. *Kidney Int.*, 29: 1.224-1.228, 1986.
- Cohen, S. L.; Cramp, D. G.; Lewis, A. D.; Ticker, T. R.: The mechanism of hyperlipidaemia in nephrotic syndrome. Role of low albumin and the LCAT reaction. *Clin. Chim. Acta*, 1.040: 393-400, 1980.
- Michaeli, J.; Hanot, B. O.; Shafir, E.: Lipoprotein profiles in a heterogenous group of patients with nephrotic syndrome. *Isr. J. Med. Sci.*, 17: 1.001-1.008, 1981.
- Appel, G. B.; Blum, C. B.; Chien, S.; Kunis, C. L.; Apple, A. S.: The hyperlipidemia of the nephrotic syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 312: 1.544-1.548, 1985.
- Lopes-Vrella, M.; Virella, G.; Debenkelaer, M.; Owen, C. J.; Colwell, J. A.: Urinary high density disease and chronic glomerulopathies. *Clin. Chim. Acta*, 94: 73-81, 1979.
- Sokolowskaya, I. V.; Nikiforova, N. V.: High-density lipoprotein cholesterol in patients with untreated and treated nephrotic syndrome. *Nephron*, 37: 49-53, 1984.
- Joven, J.; Rubiés-Prat, J.; Espinel, E.; Ras, M. R.; Riera, L.: High-density lipoproteins in untreated idiopathic nephrotic syndrome without renal failure. *Nephrol Dial. Transplant.* (en prensa).
- Joven, J.; Massana, L.; Villabona, C.; Martí, C.: Increased synthesis of apoprotein B-LDL in the nephrotic syndrome. *Eur. J. Clin. Invest.*, 17:A10 (Abstr), 1987.
- Baxter, J. H.; Goodman, H. C.; Allen, J. C.: Effects of infusions of serum albumin on serum lipids and lipoproteins in nephrosis. *J. Clin. Invest.*, 40: 490, 1961.
- Rosenman, R. H.; Smith, M. K.: Relationship between concentrations of albumin and lipids in plasma of experimentally nephrotic rats. *Am. J. Physiol.*, 191: 40, 1957.
- Marsh, J. B.; Drabkin, D. L.: Experimental reconstruction of metabolic pattern of lipid nephrosis: Key role of hepatic protein synthesis in hyperlipemia. *Metab. Clin. and Exp.*, 9: 946, 1960.
- Heymann, W.; Nash, G.; Gibkey, G.; Lewis, M.: Studies on the causal role of hypoalbuminemia in experimental nephrotic hyperlipemia. *J. Clin. Invest.*, 37: 808, 1958.
- Allen, J. C.; Baxter, J. H.; Goodman, H. C.: Effects of dextran, polyvinylpyrrolidone and gammaglobulin on the hyperlipidemia of experimental nephrosis. *J. Clin. Invest.*, 40: 495, 1961.
- Hyman, L. R.; Wong, P. W. K.; Grossman, A.: Plasma lipoprotein lipase in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatrics*, 44: 1.021, 1969.
- Yamada, M.; Matsuda, I.: Lipoprotein lipase in clinical and experimental nephrosis. *Clin. Chim. Acta*, 30: 787, 1970.
- Staprans, I.; Felts, J. M.: The composition of urinary proteins from patients with the nephrotic syndrome. *Circulation*, 54: 165, 1976.
- Kashyap, M. L.; Srivastava, L. S.; Hynd, B. A., et al.: Apolipoprotein C II and lipoprotein lipase in human nephrotic syndrome. *Atherosclerosis*, 35: 29, 1980.
- Mendoza, S. G.; Kashyap, M. L.; Chen, C. Y.; Lutmer, R. F.: High density lipoproteinuria in nephrotic syndrome. *Metabolism*, 25: 1.145-1.149, 1976.
- Wass, V.; Cameron, J. S.: Cardiovascular disease and the nephrotic syndrome: the other side of the coin. *Nephron*, 27: 58-61, 1981.
- Eisenberg, S.; Levy, R. I.: Lipoprotein metabolism. *Adv. Lipid Res.*, 13: 1, 1975.

35. Fielding, C. J.: Human lipoprotein lipase inhibition of activity by cholesterol. *Bioch. Biophys Acta*, 218: 221, 1970.
36. Fielding, C. J.; Shore, V. G.; Fielding, P. E.: Lecithin: cholesterol acyltransferase: effects of substrate composition upon enzyme activity. *Biochim Biophys Acta*, 270: 513, 1972.
37. Kallen, R. J.; Brynes, R. K.; Arojnson, A. J.; Lichtig, C.; Spargo, B. K.: Premature coronary atherosclerosis in a 5 year old with corticosteroid-refractory nephrotic syndrome. *Am. J. Dis. Child.*, 133: 976-980, 1977.
38. Berlyne, G. M.; Mallick, N. P.: Ischaemic heart disease as a complication of nephrotic syndrome. *Lancet*, 2: 339-400, 1960.
39. Bianchi-Poro, G.; Bianchessi, M.: Ischamic heart disease complicating nephrotic syndrome. *Lancet*, 2: 804 (letter), 1963.
40. Alexander, J. H.; Schapel, G. J.; Edwards, K. D. G.: Increased incidence of coronary heart disease associated with combined elevation of serum triglyceride and cholesterol concentrations in the nephrotic syndrome in man. *Med. J. Aust.*, 2: 119-122, 1972.
41. Wass, V. J.; Jarret, J. R.; Chilvers, C.; Cameron, J. S.: Does the nephrotic syndrome increase in risk of cardiovascular disease. *Lancet*, 2: 664-667, 1979.
42. Chan, M. K.; Persand, J. W.; Randal, L., et al.: Hyperlipidemia in untreated nephrotic syndrome, increased production or decreased removal. *Clin. Chim. Acta*, 117: 317-323, 1981.

El trasplante renal: Su influencia en los trastornos lipoproteicos de la insuficiencia renal crónica

J. Joven¹, C. Villabona², E. Espinel³, R. Albertí⁴

1. Laboratorio del Hospital Sant Joan de Reus. Facultad de Medicina de Reus, Universidad de Barcelona.
2. Servicio de Medicina Interna, Hospital Principes de España, Bellvitge.
3. Servicio de Nefrología del Hospital Valle de Hebrón de Barcelona.
4. Laboratorio del Hospital Germans Trias i Pujol de Badalona.

En los últimos años, la insuficiencia renal crónica se ha convertido en un problema de índole económico-social, una vez superados los escollos técnico-médicos de su implantación. En parte por el elevado costo de los programas de diálisis y en parte por razones científicas y humanitarias, se ha desarrollado en los países industrializados una intensa campaña conducente a potenciar el trasplante de riñón.

Independientemente de los innegables beneficios que reciben los receptores de un homoinjerto renal, la incidencia de complicaciones cardiovasculares, permanece tan alta en estos pacientes como en los tratados con hemodiálisis (1, 2). Hay que destacar, no obstante, que la mortalidad coronaria se centró en los diversos estudios, en los primeros tres meses posteriores a la intervención (1, 2), sugiriendo que una vez pasado ese tiempo la incidencia disminuye.

El patrón dislipémico varía en estos pacientes, con aumentos de la concentración plasmática de colesterol, de forma aislada, o con hipertriglicéridemia y aumento del colesterol-HDL (3-8). La hiperlipidemia puede alcanzar hasta al 80 % de los

pacientes y la del tipo IIb es, al menos, tan frecuente como la del tipo IV. Las concentraciones de colesterol-HDL se normalizan e incluso pueden ser superiores a las de los controles sanos (4, 5, 6, 7). Algunos trabajos describen como inferiores los valores de colesterol-HDL de los pacientes trasplantados, pero un análisis de esos datos descubre rápidamente que los pacientes nunca alcanzaron una función renal normal (8).

Los corticoides parecen ser la causa de esta dislipemia; es conocido el hecho de que se produce un fenómeno de resistencia periférica a la acción de la insulina en los pacientes tratados con corticoides (5), con un aumento de la concentración plasmática de insulina inmunorreactiva, lo que puede contribuir a la dislipemia de estos pacientes.

Algunos autores han descrito una correlación positiva entre la dosis de prednisona recibida y la concentración plasmática de triglicéridos (9), aunque otros autores (5), y nosotros mismos, no la hemos podido corroborar. También se ha observado que las dosis acumuladas de esteroides son superiores en los pacientes hiperlipidémicos que en aquellos que mantienen una hiperlipemia (11). Después de la administración de corticoides, aumenta la actividad de las enzimas inhibitoras de la lipogénesis (acetil-CoA carboxilasa y la sintetasa de ácido graso (11), habiéndose descrito también una disminución de la lipoproteinlipasa tisular en los pacientes tratados con esteroides (12).

Sin embargo, este es un punto polémico, y algunos autores no reconocen la influencia de los