

# Metabolismo lipídico en el síndrome nefrótico del niño

M. Sánchez Jacob \*, S. Braga \*\*, F. Santos \* y S. Málaga \*

\* Sección de Nefrología Pediátrica. Hospital N. S. Covadonga. Facultad de Medicina. Oviedo.

\*\* Servicio de Análisis Clínicos. Instituto Nacional de Silicosis. Oviedo.

## RESUMEN

Con el fin de investigar la persistencia de la hiperlipidemia tras la desaparición de la proteinuria, se determinaron las concentraciones séricas de colesterol total y vinculado a lipoproteínas de alta, baja y muy baja densidad, triglicéridos y apoproteínas A y B en 76 niños con síndrome nefrótico en fase de remisión. La edad media de los enfermos en el momento del estudio fue de 10,3 años (rango: 4,0-17,6) y la duración del período de remisión de  $39,6 \pm 33,0$  meses ( $X \pm DE$ ). Los valores encontrados se compararon con los obtenidos en niños sanos y en ocho pacientes con proteinuria persistente. Con respecto a la población control, los niños con síndrome nefrótico en remisión mostraron concentraciones significativamente ( $p < 0,001$ ) elevadas de colesterol total, colesterol vinculado a lipoproteínas de alta y baja densidad y de apoproteínas A y B. Los pacientes con proteinuria persistente mostraron concentraciones muy elevadas de todas las fracciones lipídicas estudiadas con disminución de los índices colesterol/apoproteínas B y el colesterol vinculado a proteínas de alta densidad/colesterol vinculado a proteínas de baja densidad, tanto con respecto a la población control como a los pacientes en remisión. Nuestro estudio sugiere que los niños con proteinuria persistente tienen un perfil lipídico sérico compatible con un riesgo incrementado de aterogénesis precoz y que la hiperlipidemia no se normaliza completamente en niños con síndrome nefrótico tras un período prolongado de remisión.

Palabras clave: **Síndrome nefrótico. Hiperlipidemia.**

## LIPID METABOLISM IN CHILDHOOD NEPHROTIC SYNDROME

### SUMMARY

In order to investigate the persistence of hyperlipidemia after cessation of proteinuria, serum concentrations of total cholesterol, high, low, and very low density lipoprotein cholesterol, triglycerides, and apoproteins A and B were determined in 76 nephrotic children in remission. At the moment of the study, the mean age was 10.3 years (range 4.0 to 17.6) and the remission period had a duration of  $39.6 \pm 33.0$  months ( $X \pm SD$ ). The serum values were compared with those obtained in healthy children and 8 patients having persistent proteinuria. Nephrotic children in remission showed significantly ( $p < 0.001$ ) increased concentrations of total cholesterol, high and low density lipoprotein cholesterol, and apoproteins A

Correspondencia: Dr. Fernando Santos.  
Sección de Nefrología Pediátrica.  
Departamento de Pediatría.  
Hospital N. S. Covadonga.  
33006 Oviedo.

*and B as compared with normal controls. Patients with persistent proteinuria had abnormally high concentrations of serum lipid values and significant decrease of both cholesterol/apoprotein B and high density lipoprotein/low density lipoprotein ratios, as compared with normal children and patients in remission. Our study suggests that, according to their serum lipid profile, patients with persistent proteinuria are at increased risk of developing premature atherosclerosis and children with nephrotic syndrome have prolonged hyperlipidemia even after long periods of clinical remission.*

Key words: **Nephrotic syndrome. Hyperlipidemia.**

## Introducción

Las alteraciones del metabolismo lipídico son características del síndrome nefrótico. Desde que en 1923 Munk hiciera referencia a la existencia de vacuolas grasas en el citoplasma de las células tubulares de estos enfermos, se han sucedido numerosos estudios dirigidos a esclarecer la naturaleza de estas perturbaciones lipídicas, su etiología, posibilidades terapéuticas y su eventual relación con la arteriosclerosis.

El patrón lipoproteico observado en el suero de los pacientes con síndrome nefrótico durante la fase activa de la enfermedad es variable, aunque en la mayor parte de los casos corresponde a una hiperlipoproteïnemia tipo II-B de la clasificación de Frederickson<sup>1</sup>.

Los factores responsables de esta hiperlipidemia no se conocen completamente. Se sabe que la hipoalbuminemia condiciona un estímulo de la producción hepática de lipoproteínas y un catabolismo lipídico anormal. En pacientes con síndrome nefrótico se ha demostrado una disminución de la actividad lipoproteinlipasa<sup>2</sup>, así como un incremento de los niveles séricos de apoproteína C-III y disminución subsiguiente del cociente apoproteína C-II/apoproteína C-III<sup>3</sup>. En diversos estudios clínicos<sup>1, 4</sup> se ha observado una correlación inversa altamente significativa entre los niveles séricos de colesterol y triglicéridos y las concentraciones de albúmina sérica.

Sin embargo, la hipercolesterolemia puede persistir una vez normalizadas las concentraciones de albúmina<sup>5</sup>, por lo que factores independientes de la hipoalbuminemia deben jugar también un importante papel en la génesis de la hiperlipidemia en el síndrome nefrótico. Investigaciones experimentales<sup>6</sup> han sugerido que un metabolismo renal anormal del ácido mevalónico originaría una mayor llegada de este precursor del colesterol a la circulación hepática, incrementándose secundariamente la lipogénesis. El tipo de nefropatía responsable de la proteinuria<sup>7, 8</sup> y el tratamiento esteroideo<sup>1, 4</sup> son otros factores que, con independencia de la hipoalbuminemia, influyen

en la producción y características de la hiperlipidemia del síndrome nefrótico.

Nuestro estudio fue diseñado para evaluar algunos aspectos del metabolismo lipídico en una amplia serie de niños con síndrome nefrótico, investigando primordialmente la presencia de aquellas anomalías lipídicas que persisten durante la fase de remisión de la proteinuria, un aspecto escasamente estudiado en la literatura, y los índices lipídicos, colesterol vinculado a lipoproteínas de alta densidad (C-HDL)/colesterol vinculado a proteínas de baja densidad (C-LDL), apoproteínas A/apoproteínas B, colesterol total/apoproteínas B, cuya alteración supone un marcado riesgo de aterogénesis<sup>9-13</sup>.

## Material y métodos

Se han estudiado 76 niños, 54 de ellos varones, con síndrome nefrótico (proteinuria mayor o igual a 40 mg/m<sup>2</sup>/hora, hipoproteinemia inferior a 6 g/dl. e hipoalbuminemia menor o igual a 3 g/dl.)<sup>14</sup> en fase de remisión (Albustix<sup>®</sup> negativo o indicios) de al menos un mes de duración.

La edad media de los pacientes en el momento del estudio fue de 10,3 ± 3,8 años (rango: 4,0-17,6), su filtrado glomerular normal y el tiempo medio de remisión de la proteinuria desde la última recaída fue de 39,6 ± 33,0 meses (rango: 1-128). Treinta de los niños habían sido previamente biopsiados, revelando el examen histológico 21 casos de nefropatía a cambios mínimos y nueve de glomerulonefritis mesangial difusa. En los 46 pacientes restantes los hallazgos clínicoanalíticos y la corticosisibilidad sugerían el diagnóstico de nefropatía a cambios mínimos.

En todos los enfermos se determinaron las concentraciones séricas de colesterol total, triglicéridos, apoproteínas A y B y colesterol vinculado a lipoproteínas de alta (C-HDL), baja (C-LDL) y muy baja densidad (C-VLDL).

Los valores obtenidos se compararon con aquellos encontrados en ocho niños de edad media 8,9 ± 4,7 años con proteinuria persistente (tabla I). En tres de

**Tabla I.** Características clinicoanalíticas de los pacientes nefróticos en remisión y con proteinuria persistente. Los resultados se expresan en media  $\pm$  DE

	N.º de niños	Edad (años)	Sexo V/H	Duración de la remisión (meses)	Dosis total de esteroides (g.)	Proteinemia (g/dl.)	Albuminemia (g/dl.)
Remisión .....	76	10,3 $\pm$ 3,8	54/22	39,6 $\pm$ 33,0	7,1 $\pm$ 7,0	7,0 $\pm$ 0,6	3,9 $\pm$ 0,6
Proteinuria persistente .....	8	8,9 $\pm$ 4,7	6/2	—	2,4 $\pm$ 1,9	5,6 $\pm$ 0,9	2,7 $\pm$ 0,7

Abreviaturas: V/H: Relación varones/hembras.

estos enfermos el filtrado glomerular estaba leve o moderadamente descendido y siete de ellos habían sido biopsiados, mostrando el estudio microscópico glomeruloesclerosis segmentaria y focal en dos casos, glomerulonefritis mesangial difusa en otros dos y glomerulonefritis membranosa, glomerulonefritis membranoproliferativa y nefropatía a cambios mínimos en un caso cada una.

Asimismo, los valores lipídicos estudiados se compararon con aquellos observados por Plaza <sup>15</sup> en una serie de 2.060 niños sanos de ambos sexos, menores de dieciocho años y sin antecedentes de padres con cardiopatía isquémica (tabla II). Ya que este estudio no recoge las concentraciones de apoproteínas A y B, como población control de referencia para estos dos valores se utilizaron 39 niños de 10,6  $\pm$  2,8 años estudiados por patología banal en nuestro hospital (apoproteína A: 232,6  $\pm$  34,3 mg/dl.; apoproteína B: 72,0  $\pm$  22,8 mg/dl.).

En el grupo de pacientes con síndrome nefrótico en remisión se investigó la relación de las concentraciones de lípidos con la dosis de esteroides recibida previamente y la duración de la remisión de la proteinuria.

Para el análisis de los parámetros lipídicos estudiados se obtuvo una muestra de sangre en ayunas a primera hora de la mañana. Tras centrifugación inmediata, el suero se mantuvo refrigerado a 4° C hasta su procesamiento. Las concentraciones de colesterol total y triglicéridos se determinaron en un autoanalizador Hitachi, de acuerdo con el manual Lipid Re-

search Clinics <sup>16</sup>. Los valores de C-HDL se determinaron mediante la precipitación de las lipoproteínas de baja y muy baja densidad con ácido fosfotúngstico y cloruro de magnesio y determinación del colesterol en el sobrenadante. Las concentraciones de C-LDL y C-VLDL se hallaron mediante la ecuación de Friedewald-Frederickson <sup>17</sup> y las de apoproteínas A y B mediante inmunodifusión radial.

Previamente a la realización del estudio se obtuvo consentimiento por escrito de los padres y eventualmente de los niños.

Los resultados se expresan en media  $\pm$  desviación estándar. El análisis estadístico se llevó a cabo mediante la t de Student para datos no emparejados. Un valor de p superior a 0,05 se consideró carente de significación estadística.

## Resultados

Como se detalla en la tabla III, existieron diferencias altamente significativas en todas las concentraciones de lípidos e índices analizados entre los niños con síndrome nefrótico en remisión y el grupo de pacientes con proteinuria persistente.

Con respecto a la población control, los pacientes con síndrome nefrótico en remisión presentaron valores significativamente ( $p < 0,001$ ) elevados de colesterol total, C-HDL, C-LDL, apoproteínas A y B y disminuidos del índice colesterol/apoproteína B. Sin embargo, las concentraciones séricas de triglicéridos,

**Tabla II.** Concentraciones séricas de lípidos en una serie de 2.060 niños normales. De Plaza, ref. 15, con permiso. Los valores se expresan en media  $\pm$  DE

	Varones. Edad (años)			Hembras. Edad (años)		
	0-5	6-12	13-18	0-5	6-12	13-18
Colesterol .....	162,3 $\pm$ 40,9	163,9 $\pm$ 32,8	160,8 $\pm$ 31,7	165,1 $\pm$ 40,6	165,3 $\pm$ 34,6	170,7 $\pm$ 29,7
C-HDL .....	47,7 $\pm$ 14,7	55,1 $\pm$ 13,3	53,8 $\pm$ 13,0	46,9 $\pm$ 14,5	52,8 $\pm$ 11,4	57,7 $\pm$ 13,0
C-LDL .....	101,3 $\pm$ 36,0	99,0 $\pm$ 33,1	92,7 $\pm$ 28,5	104,4 $\pm$ 36,8	99,6 $\pm$ 31,7	100,4 $\pm$ 28,9
C-VLDL .....	15,5 $\pm$ 9,9	10,6 $\pm$ 4,2	12,9 $\pm$ 5,8	14,7 $\pm$ 7,9	12,0 $\pm$ 5,4	12,8 $\pm$ 8,1
Triglicéridos .....	77,8 $\pm$ 49,8	53,0 $\pm$ 21,0	63,6 $\pm$ 29,0	73,7 $\pm$ 36,5	60,1 $\pm$ 27,3	64,0 $\pm$ 55,9

Abreviaturas: C-HDL, C-LDL, C-VLDL: Colesterol vinculado a lipoproteínas de alta, baja y muy baja densidad, respectivamente.

**Tabla III.** Concentraciones séricas de lípidos en niños nefróticos en remisión y con proteinuria persistente. Los valores se expresan en media  $\pm$  DE

	Colesterol (mg/dl.)	Triglicéridos (mg/dl.)	C-HDL (mg/dl.)	C-LDL (mg/dl.)	C-VLDL (mg/dl.)	Apo A (mg/dl.)	Apo B (mg/dl.)	Colesterol/Apo B (mg/dl.)	C-HDL/C-LDL (mg/dl.)
Remisión ...	177,7 $\pm$ 37,0	66,3/26,1	55,2 $\pm$ 11,9	109,1 $\pm$ 31,8	13,4 $\pm$ 5,2	279,4 $\pm$ 45,3	94,0 $\pm$ 24,0	1,9 $\pm$ 0,3	0,5 $\pm$ 0,2
Proteinuria persistente ...	355,2 $\pm$ 146,6	118,1 $\pm$ 60,6	64,5 $\pm$ 13,4	266,4 $\pm$ 142,7	24,4 $\pm$ 12,7	322,5 $\pm$ 34,5	217,0 $\pm$ 96,6	1,7 $\pm$ 0,2	0,3 $\pm$ 0,2
Valor de p ...	< 0,0005	< 0,0005	< 0,025	< 0,0005	< 0,025	< 0,01	< 0,0005	< 0,01	< 0,005

Abreviaturas: C-HDL, C-LDL, C-VLDL: Colesterol vinculado a lipoproteínas de alta, baja y muy baja densidad, respectivamente. Apo: Apoproteínas.

C-VLDL y el cociente C-HDL/C-LDL no difirieron de los observados en niños normales (tablas II y III).

La correlación existente entre los parámetros lipídicos estudiados en los niños con síndrome nefrótico en remisión y el tiempo de duración de la remisión y la dosis total de esteroides previamente recibida se pormenoriza en la tabla IV. La duración del período de remisión de la proteinuria mostró una correlación inversa con las concentraciones de C-LDL y apoproteínas B y directa con el índice colesterol/apoproteínas B. La dosis de esteroides administradas se correlacionó positivamente con las concentraciones séricas de colesterol, C-HDL, C-LDL y apoproteínas A y B.

### Discusión

Las anomalías lipídicas que acompañan al síndrome nefrótico han sido clásicamente descritas durante la fase activa de la enfermedad, pero existe poca información sobre el patrón lipídico de los enfermos en fase de remisión.

En 1984, Zilleruelo y cols.<sup>5</sup> notificaron la presencia de hiperlipidemia caracterizada por concentraciones séricas elevadas de colesterol total, LDL y tri-

glicéridos en el 46, 29 y 42 %, respectivamente, de 24 niños con síndrome nefrótico idiopático tras un período medio de remisión de dos años. Asimismo, encontraron hiperlipidemia mantenida con disminución del cociente HDL/LDL en un grupo de ocho niños con proteinuria persistente, susceptibles, por tanto, de desarrollar un proceso de arteriosclerosis precoz<sup>18</sup>.

Los hallazgos de nuestro estudio son en gran parte similares a los previamente comentados, si bien hemos investigado un mayor número de variables lipídicas y una muestra más amplia de enfermos. Los niños con proteinuria persistente presentaron una acusada hiperlipidemia con alto riesgo de aterogénesis puesto de manifiesto por la elevación de las concentraciones séricas de colesterol total y apoproteínas B y disminución de los índices colesterol/apoproteínas B y C-HDL/C-LDL.

A nuestro juicio, en este grupo de enfermos estaría indicada la adopción de medidas hipolipemiantes, dietéticas y farmacológicas y de ensayos terapéuticos dirigidos a corregir la fuga renal proteica. No hay que olvidar que se han descrito lesiones de arteriosclerosis en niños de muy corta edad con síndrome nefrótico corticorresistente<sup>19</sup>.

Un hecho más relevante de nuestro estudio es la

**Tabla IV.** Correlación entre las concentraciones séricas de lípidos (mg/dl.) y la duración de la remisión (meses) y la dosis total de esteroides recibida (g.) en niños con síndrome nefrótico en fase de remisión

	Duración de la remisión		Dosis total de esteroides	
	Valor de r	Valor de p	Valor de r	Valor de p
Colesterol .....	- 0,26	NS	0,37	< 0,005
Triglicéridos .....	- 0,07	NS	- 0,02	NS
C-HDL .....	- 0,09	NS	0,31	< 0,002
C-LDL .....	- 0,26	< 0,01	0,31	< 0,02
C-VLDL .....	- 0,09	NS	- 0,01	NS
Apoproteínas A .....	- 0,14	NS	0,25	< 0,01
Apoproteínas B .....	- 0,31	< 0,002	0,28	< 0,01
Colesterol/apoproteínas B .....	0,22	< 0,02	0,002	NS
C-HDL/C-LDL .....	0,17	NS	- 0,03	NS

Abreviaturas: NS: No significativo.

demostración de que en pacientes con síndrome nefrótico en fase de remisión, un cierto grado de hiperlipidemia puede persistir durante períodos prolongados. Las anomalías detectadas en estos pacientes son mucho menos acusadas que aquellas encontradas en los enfermos con proteinuria persistente (tabla III) y su significado clínico incierto, pero aún así existen alteraciones moderadas, pero significativas de algunas variables lipídicas con respecto a la población control. Al igual que los resultados ya comentados de Zilleruelo y cols.<sup>5</sup>, nuestros pacientes en remisión presentaron una normalización del cociente C-HDL/C-LDL, pero la disminución del índice colesterol total/apoproteínas B y la elevación de las concentraciones séricas de colesterol total y apoproteínas B obliga a controlar periódicamente el perfil lipídico del suero de estos niños.

El mecanismo responsable de esta hiperlipidemia de la fase de remisión del síndrome nefrótico no es conocido. De nuestro estudio únicamente puede deducirse que existe una tendencia progresiva hacia la normalización de algunos parámetros en relación con el tiempo medio de duración de la remisión y que la dosis total de esteroides recibida juega un papel significativo, pero pobre en algunas de las alteraciones observadas (tabla IV).

En resumen, nuestro trabajo quiere llamar la atención sobre el hecho de que en los niños con síndrome nefrótico la desaparición de la proteinuria y de la hipoproteinemia no siempre implica una normalización de las anomalías lipídicas séricas. Los niños con síndrome nefrótico en fase de remisión deben sufrir evaluaciones periódicas dirigidas a detectar hiperlipidemias mantenidas. Por otra parte, y de acuerdo a su patrón lipídico sérico, los niños con proteinuria persistente deben considerarse como un grupo de alto riesgo para el desarrollo precoz de arteriosclerosis.

Financiado parcialmente con una ayuda para la investigación de la Fundación Heinz Koch.

#### Agradecimientos

Agradecemos al doctor García Fuentes, de la Sección de Nefrología Pediátrica del Hospital Marqués de Valdecilla de Santander, y al doctor Samuel Gómez, del Departamento de Pediatría del Hospital Clínico de Valladolid, la posibilidad de estudiar algunos de sus pacientes para su inclusión en este trabajo.

#### Bibliografía

1. Chopra JS, Mallick NP y Stone MC: Hyperlipoproteinemia in nephrotic syndrome. *Lancet* 1:317-320, 1971.
2. Yamada H y Matsuda I: Lipoprotein lipase in clinical and experimental nephrosis. *Clin Chim Acta* 30:787-794, 1970.
3. Ohta T y Matsuda I: Lipid and apolipoprotein levels in patients with nephrotic syndrome. *Clin Chim Acta* 117:133-143, 1981.
4. Sokolovskaya IV y Nikiforova NV: High-density lipoprotein cholesterol in patients with untreated and treated nephrotic syndrome. *Nephron* 37:49-5, 1984.
5. Zilleruelo G, Hsia SL, Freundlich M, Gorman HM y Strauss J: Persistence of serum lipid abnormalities in children with idiopathic nephrotic syndrome. *J Pediatr* 104:61-64, 1984.
6. Golper T y Swartz SH: Impaired renal mevalonate metabolism in nephrotic syndrome: a stimulus for increased hepatic cholesterologenesis independent of GFR and hypoalbuminemia. *Metabolism* 31:471-476, 1982.
7. Oetliker O, Mordasini R y Lutschung R: Lipoprotein metabolism in nephrotic syndrome in childhood. *Pediatr Res* 14:64-66, 1980.
8. Mallick NP y Short CD: The nephrotic syndrome and ischaemic heart disease. *Nephron* 27:54-57, 1981.
9. Kannel W, Castelli W y Gordon T: Serum cholesterol, lipoproteins, and the risk of coronary heart disease. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 74:1-12, 1971.
10. Carew TE, Koschinsky T, Hayes SB y Steinberg D: A mechanism by which high-density lipoproteins may slow the atherogenic process. *Lancet* 1:1315-1317, 1976.
11. Miller NE, Forde OH, Thelle DS y Mjos OD: High-density lipoprotein and coronary heart disease: A prospective case-control study. The Tromso Heart-Study. *Lancet* 1:965-967, 1977.
12. Avogaro P, Bittolo G, Cazzolato G y Quinci GB: Are lipoproteins better discriminator than lipids for atherosclerosis? *Lancet* 1:901-903, 1979.
13. Gordon T, Kannel W, Castelli W y Dawber T: Lipoproteins, cardiovascular disease, and death. The Framingham Study. *Arch Intern Med* 141:1128-1131, 1981.
14. International Study of Kidney Disease in Children. Nephrotic syndrome in children: Prediction of histopathology from clinical and laboratory characteristics at time of diagnosis. *Kidney Int* 13:159-165, 1978.
15. Plaza I: Prevención primaria de la aterosclerosis. Factores de riesgo coronario en niños y adolescentes españoles. Tesis doctoral. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid, 1985.
16. Manual of Laboratory Operations. Lipid Research Clinics Program, vol. 1. Lipid and lipoprotein analysis. DHEW Publication (NIH). Washington, pp. 75-628, 1974.
17. Frederickson DS, Levy RY y Lees RS: Fat transport and lipoproteins. An integrated approach to mechanisms and disorders. *N Engl J Med* 276:34-44, 1967.
18. Curry RC y Roberts WC: Status of the coronary arteries in the nephrotic syndrome. Analysis of 20 necropsy patients aged 15 to 35 years to determine if coronary atherosclerosis is accelerated. *Am J Med* 63:183-192, 1977.
19. Kallen B: Premature atherosclerosis in a 5-year-old with corticosteroid refractory nephrotic syndrome. *AJDC* 131:976, 1977.