

# Caracterización del déficit de actividad lipolítica postheparina del plasma (PHLA) en la insuficiencia renal crónica

F. M. González, M. Castro, M. Jaraba, M. D. Fonseca, A. Martrín-Malo, D. del Castillo, R. Pérez-Calderón y P. Aljama

Hospital Regional Reina Sofía. Córdoba.

## RESUMEN

Las alteraciones del metabolismo lipídico en pacientes urémicos han sido consideradas uno de los principales factores de riesgo asociados a la alta mortalidad de causa cardiovascular de estos pacientes. Intentando profundizar en la patogenia de estas alteraciones metabólicas, se ha diseñado un bioensayo original, no radioisotópico, para determinar la actividad lipolítica del plasma postheparina (PHLA, el cual permite diferenciar la actividad de la lipoproteínlipasa periférica (LPL) y la triglicérido lipasa hepática (HTGL). En los pacientes en programa de hemodiálisis se objetivó una disminución estadísticamente significativa de la PHLA ( $p < 0,001$ ) y también de la HTGL ( $p < 0,001$ ); sin embargo, no observamos diferencias significativas en la LPL. En los enfermos trasplantados con injerto renal funcionante, aunque presentaban unos niveles medios plasmáticos de lípidos normales, se encontró también una disminución significativa de la PHLA ( $p < 0,05$ ), a expensas de un descenso de la actividad HTGL ( $p < 0,001$ ) con una LPL dentro del rango normal. La alteración de la PHLA en los enfermos renales presenta un patrón característico (disminución de la HTGL con LPL normal) radicalmente distinto al encontrado en otras hiperlipemias genéticamente determinadas (HTGL normal con LPL disminuida).

Palabras clave: **Hemodiálisis. Trasplante. Hiperlipemia. Hipertrigliceridemia. Lipoprotein lipasa. Trigliceridolipasa hepática.**

## CHARACTERIZATION OF POSTHEPARIN LIPOLYTIC ACTIVITY (PHLA) DEFICIT IN CHRONIC RENAL FAILURE

### SUMMARY

Lipid metabolism is strikingly altered in uremia and constitutes one of the main causes of cardiovascular morbidity and mortality in these patients. In order to study the mechanism of the uremic dyslipemia, we have developed a new assay to measure the postheparin lipolytic activity (PHLA), which permits the differentiation between the effects of peripheral lipoprotein lipase (LPL) and hepatic triglyceride

Correspondencia: Dr. P. Aljama.  
Servicio de Nefrología.  
Hospital Reina Sofía.  
14004 Córdoba.

Recibido: 5-VIII-87.  
Versión definitiva: 19-XI-87.  
Aceptado: 23-XI-87.

*lipase (HTGL) activities. Patients on chronic regular hemodialysis showed a lower mean PHLA and HTGL than control uremic individuals ( $p < 0.001$ ), whereas LPL was within the normal range. Renal transplant patients, with normally functioning grafts, also exhibited decreased PHLA and HTGL mean activities ( $p < 0.05$  and  $p < 0.001$ , respectively) with normal LPL; though conventional plasma lipid levels (triglycerides) were not significantly different from those of normal controls. These results strongly suggest that PHLA in chronic renal failure patients has a particular profile (decreased HTGL and normal LPL) with respect to primary hyperlipidemia in which HTGL is always normal with an important lack of specific activity of LPL.*

**Key words:** *Hemodialysis. Transplant. Hiperlipidemia. Hipertriglyceridemia. Lipoprotein lipase. Hepatic triglyceride lipase.*

## Introducción

En la insuficiencia renal crónica terminal es frecuente encontrar alteraciones del metabolismo lipídico, habitualmente encuadradas dentro del tipo IV de la clasificación de Fredrickson<sup>1</sup> y más concretamente dentro de las hipertrigliceridemias endógenas (triglicéridos elevados y quilomicrones normales). Las mencionadas desviaciones metabólicas han sido consideradas como uno de los principales factores de riesgo implicados en la alta mortalidad de causa cardiovascular de estos pacientes, en comparación con la de grupos de iguales características, pero con función renal normal<sup>2</sup>.

Estas alteraciones lipídicas son conocidas desde antiguo<sup>3</sup>, siendo la mayoría de los autores coincidentes en que el aumento de los niveles plasmáticos de triglicéridos y de VLDL son las anomalías más comúnmente halladas<sup>4-6</sup>. El mecanismo patogénico más probable es la existencia de un desequilibrio entre los sistemas de síntesis lipídica y los de catabolismo<sup>6</sup>. El interés por el estudio de la actividad de los sistemas enzimáticos responsables del catabolismo de los triglicéridos plasmáticos surge ya que mediante estudios cinéticos no ha sido posible demostrar aumentos de la síntesis lipídica en la uremia<sup>7</sup>. Los sistemas enzimáticos implicados en el catabolismo de los triglicéridos plasmáticos fundamentalmente son la lipoproteinlipasa periférica (LPL) y la trigliceridolipasa hepática (HTGL), los cuales interactúan con las lipoproteínas ricas en triglicéridos, liberando en la circulación sanguínea a los ácidos grasos no esterificados o AGL<sup>8</sup>. La determinación de la actividad enzimática de LPL y HTGL es compleja, ya que estas enzimas no se encuentran habitualmente circulando en el plasma, sino unidas electrostáticamente a proteínas de las membranas citoplásmicas de las células endoteliales. Para su cuantificación tenemos que liberarlas de sus lugares de unión mediante una sustancia de gran carga aniónica, como, por ejemplo, la heparina<sup>9</sup>. Una vez en el plasma, las enzimas pueden ser extraídas en una

muestra de sangre y ensayar la actividad del plasma frente a un sustrato lipídico, cuantificando la cantidad de AGL generados por unidad de tiempo. La actividad lipolítica de este plasma conocida como PHLA (actividad lipolítica plasmática postheparina) es la suma de las actividades lipolíticas de la LPL y de la HTGL. Nosotros hemos desarrollado un método para estimar la actividad de estas enzimas en pacientes mantenidos con hemodiálisis y trasplantados, en un intento de contribuir al estudio del mecanismo patogénico de la hiperlipemia urémica.

## Material y métodos

**Población de estudio:** Hemos estudiado tres grupos de individuos, el primer grupo compuesto de nueve sujetos sanos (grupo control), de los cuales tres eran mujeres y seis varones, con un rango de edades entre veintiocho y cincuenta y nueve años; se les realizó previamente un estudio basal de lípidos y se descartaron a los individuos con colesterol basal superior a 250 mg/dl. o triglicéridos basales superiores a 175 mg/dl. (límite superior de la normalidad en nuestro laboratorio). Un segundo grupo (diálisis), formado por 15 sujetos elegidos aleatoriamente de entre la población de enfermos en hemodiálisis, de los cuales siete eran varones y ocho mujeres, con un rango de edades entre veintidós y cincuenta y nueve años. El último grupo (trasplante) estuvo constituido por 11 enfermos que portaban un injerto renal funcionante (creatinina inferior a 2 mg/dl.), compuesto por cuatro hombres y siete mujeres, con un rango de edades entre veinte y cincuenta y ocho años. En los tres grupos se excluyeron los enfermos diabéticos. A todos los sujetos se les determinaron el día de la prueba los niveles plasmáticos de lípidos basales, incluyendo triglicéridos, colesterol y LDL por el método de precipitación con polivinilsulfato<sup>8</sup> (al menos tras doce horas de ayuno) y posteriormente se procedió al bioensayo de enzimas lipolíticas.

**Metodología del bioensayo enzimático:** Hemos di-

señado un método simplificado de determinación que puede realizarse en cualquier laboratorio convencional que disponga de una centrifuga refrigerada, un baño termostático con agitador de tubos, un baño de limpieza por ultrasonidos y un espectrofotómetro de luz visible. Esto representa una gran ventaja frente a los métodos habituales de determinación, los cuales precisan de medios radioisotópicos para poder ser llevados a cabo <sup>10, 11</sup>.

En la descripción de la metodología empleada vamos a considerar ocho apartados para su mejor comprensión:

1. *Extracción de la muestra:* Se inyecta una dosis intravenosa de 1 mg/kg. de peso de heparina sódica, diez minutos después se extrae una muestra de 5 ml. de sangre, que se centrifuga, a temperatura inferior de 4° C, durante diez minutos y a 4.000 r.p.m.; se separa el plasma y se mantiene en un baño con agua a 2° C.

2. *Preparación de plasma PHLA:* Se diluye al 50 % 1 ml. de plasma, con 1 ml. de buffer Tris/HCl 0,2 M y pH 8,8 y se mantiene en agua helada hasta la prueba (fig. 1).

3. *Preparación del plasma HTGL:* Se diluye al 50 % 1 ml. de plasma, con 1 ml. de buffer Tris/HCl 0,2 M pH 8,8 y una concentración 2 M de ClNa. Quedando una solución con una concentración 1 M de ClNa, que se mantiene en agua a 2° C (fig. 1). La solución 1 M de ClNa inhibe específicamente la actividad LPL, dejando intacta la actividad residual HTGL <sup>8</sup>.

4. *Preparación del sustrato:* Se toman 1,2 ml. de intralipid al 1 % en buffer Tris/HCl 0,2 M pH 8,8 y se le añade 0,3 ml. de albúmina al 2 %. Esta solución se sonica durante diez minutos en agua a 2° C, inmediatamente antes de iniciar el bioensayo enzimático (fig. 2).

5. *Actividad PHLA:* 100 µl de plasma PHLA más 100 µl de sustrato se ponen por duplicado en sendos tubos, uno de los cuales se mantiene en agua a 2° C (por debajo de 4° C no hay actividad lipolítica) y el otro se incuba durante treinta minutos a 37° C, temperatura óptima para esta enzima. La actividad enzimática es la diferencia de AGL generados entre los tubos incubados a 37° C y los mantenidos en agua a 2° C (fig. 3).

6. *Actividad HTGL:* 100 µl de plasma HTGL más 100 µl de sustrato, que se procesan de igual manera que el anterior (fig. 3).

7. *Actividad LPL:* Actividad PHLA menos actividad HTGL.

8. *Determinación de AGL:* Se realiza mediante un método enzimático de gran sensibilidad, el kit NEFA-C de Wako and Co., el cual convierte las diferencias de concentración de AGL en diferencias de coloración, que pueden ser cuantificadas como diferencias de absorción de luz visible a 550 nm.

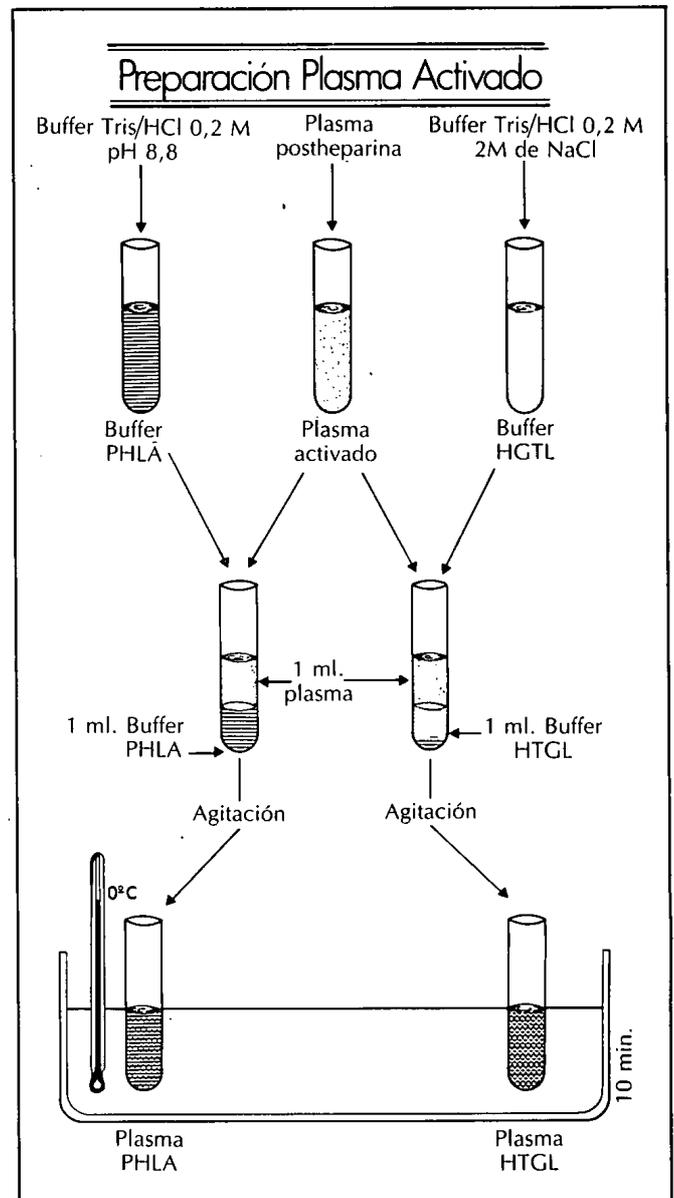


Fig. 1.—BIOENSAYO DE LIPOPROTEINLIPASAS: PREPARACION DEL PLASMA ACTIVADO. Se prepara un plasma PHLA (ver texto) y un plasma HTGL (ver texto). Se agitan y posteriormente se dejan en un baño con agua helada hasta el bioensayo.

*Precisión del método:* Hemos obtenido unos coeficientes de variación intraensayo del 3 % para la determinación de PHLA y del 7 % para HTGL y LDL.

*Análisis estadístico de los resultados:* Hemos utilizado para comparar los tres grupos la prueba «t» de Student para datos no pareados, relacionando siempre el grupo control con el de hemodiálisis y trasplante, respectivamente. Una  $p < 0,05$  se consideró como nivel de significación estadística; los resultados se expresan como media  $\pm$  un error estándar de la media.

Los niveles de actividad enzimática los expresamos

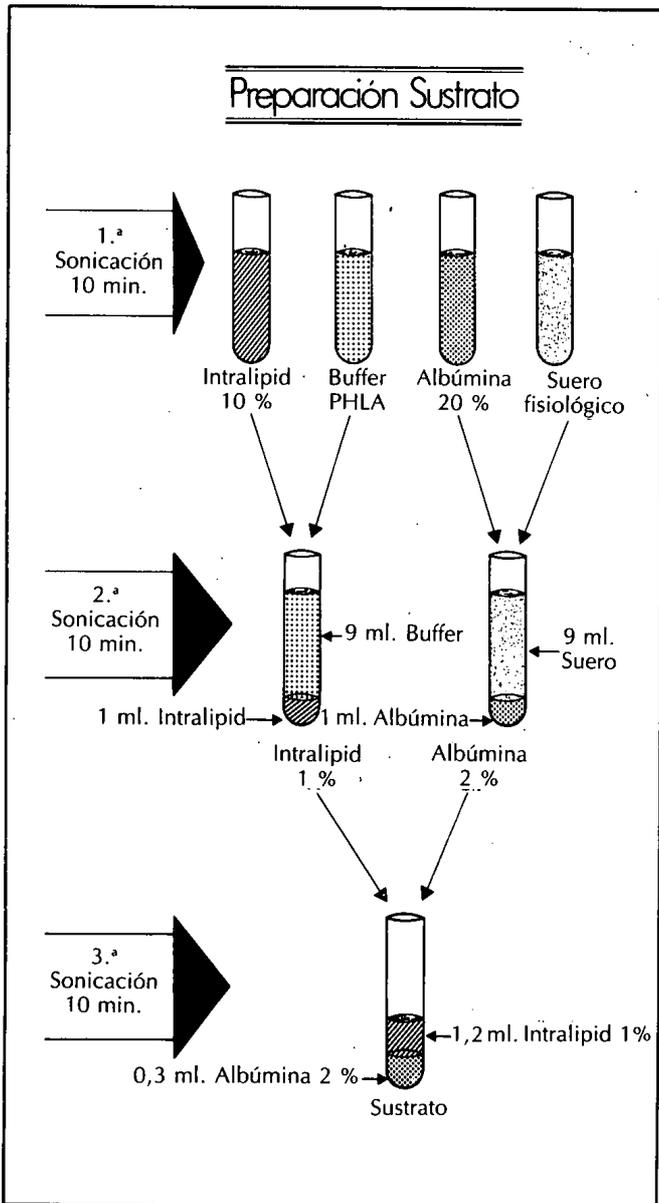


Fig. 2.—BIOENSAYO DE LIPOPROTEINLIPASAS: PREPARACION DEL SUSTRATO: 1) Se sonicán durante diez minutos cuatro tubos con intralipid 10 %, Buffer PHLA (buffer Tris/HCl 0,2 molar a pH 8,8), albúmina al 20 % y suero fisiológico, respectivamente. 2) Se sonicán durante diez minutos dos tubos, uno con intralipid 1 % y otro con albúmina al 2 %. 3) Se sonicán durante diez minutos, previos al bioensayo, 1,2 ml. intralipid 1 % más 0,3 ml. de albúmina al 2 % y esta emulsión es la que utilizamos como sustrato.

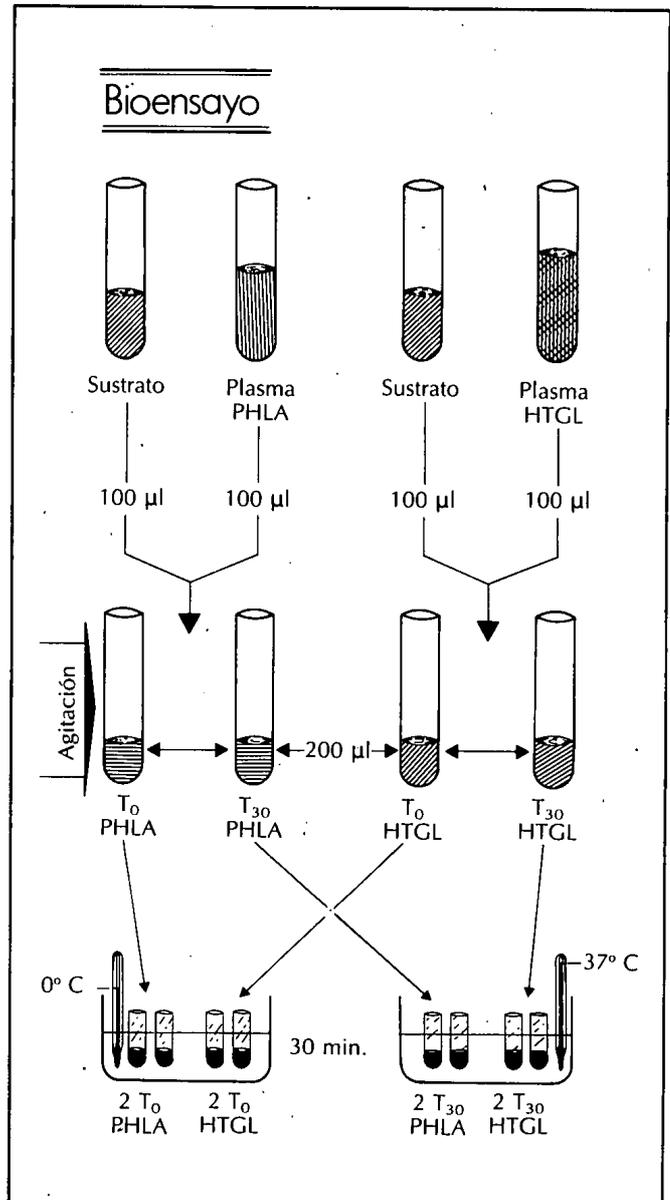


Fig. 3.—BIOENSAYO LIPOPROTEINLIPASAS: 1) Actividad total (PHLA): Se preparan dos tubos PHLA, un tubo lo incubamos a 37° C y el otro lo mantenemos a 0° C. Después de treinta minutos la actividad total será:  $T_{30} \text{ PHLA} - T_0 \text{ PHLA}$ . 2) Actividad HTGL: Se preparan dos tubos HTGL y se procesan igual que hicimos para la actividad total, de tal manera que la actividad HTGL será:  $T_{30} \text{ HTGL} - T_0 \text{ HTGL}$ . 3) Actividad LPL: Actividad total - actividad HTGL.

con UA (unidades de actividad enzimática), equivalentes a  $\mu\text{Eq}$  de AGL/ml/treinta minutos; es decir, la cantidad de AGL generados a partir del sustrato durante los treinta minutos que dura la incubación.

## Resultados

a) Niveles lipídicos basales:

1. *Triglicéridos (TG)*: Los enfermos del grupo de

hemodiálisis presentaron unos niveles medios de TG basales ( $148,5 \pm 22,84 \text{ mg}/100 \text{ ml.}$ ) superiores a los del grupo control ( $97,8 \pm 13,83 \text{ mg}/100 \text{ ml.}$ ); esta diferencia fue estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ). Los pacientes trasplantados presentaron unos niveles de TG ( $110,2 \pm 23,84 \text{ mg}/100 \text{ ml.}$ ) intermedios entre los otros dos grupos y sus diferencias con éstos no fueron significativas estadísticamente (fig. 4).

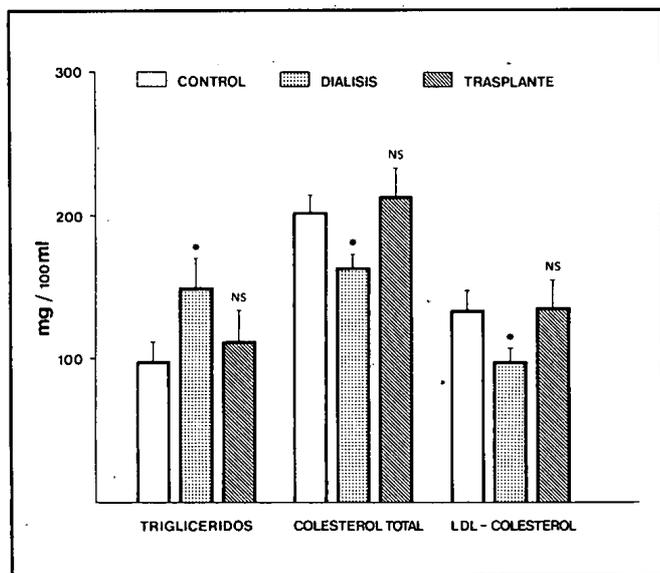


Fig. 4.—NIVELES PLASMATICOS DE LIPIDOS EN LOS TRES GRUPOS DE ESTUDIO. Niveles de significación estadística respecto al grupo control:  $p < 0,05$  (\*);  $p < 0,01$  (\*\*);  $p < 0,001$  (\*\*\*)

2. **Colesterol:** El grupo de enfermos trasplantados presentó un colesterol total medio ( $213,1 \pm 21,50$  mg/100 ml.) superior al grupo control ( $201,2 \pm 12,78$  mg/100 ml.) y ambos a su vez fueron superiores al grupo de hemodiálisis ( $162,8 \pm 10,16$ ). Las diferencias fueron estadísticamente entre el grupo de hemodiálisis y los otros dos grupos ( $p < 0,05$  para ambas comparaciones). No existieron diferencias significativas entre los grupos control y trasplante (fig. 4).

3. **LDL-Colesterol:** El grupo de enfermos en diálisis presentó valores medios de este parámetro ( $96,8 \pm 9,63$  mg/100 ml.), inferiores a los grupos de trasplante ( $134,0 \pm 22,47$ , mg/100 ml.) y control ( $131,4 \pm 4,21$  mg/100 ml.). La diferencia entre el grupo control y el grupo de hemodiálisis fue estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ). Por el contrario, las diferencias entre los grupos de hemodiálisis y trasplantados no fueron estadísticamente significativas (fig. 4).

b) Actividades lipolíticas del plasma:

1. **PHLA:** Los niveles de PHLA en controles ( $1,39 \pm 0,036$  UA) fueron superiores a los obtenidos en los grupos de hemodiálisis ( $0,95 \pm 0,075$  UA) y trasplantados ( $1,15 \pm 0,074$  UA). Siendo la diferencia significativa para el grupo de hemodiálisis ( $p < 0,001$ ) y para el grupo de trasplantes ( $p < 0,05$ ) cuando se compararon ambos con el grupo control. No hubo diferencias significativas entre los grupos de hemodiálisis y trasplantados (fig. 5).

2. **HTGL:** La fracción hepática en el grupo control ( $0,90 \pm 0,014$  UA) fue muy superior a la de los otros dos grupos. Estableciéndose diferencias altamente significativas con el grupo de hemodiálisis

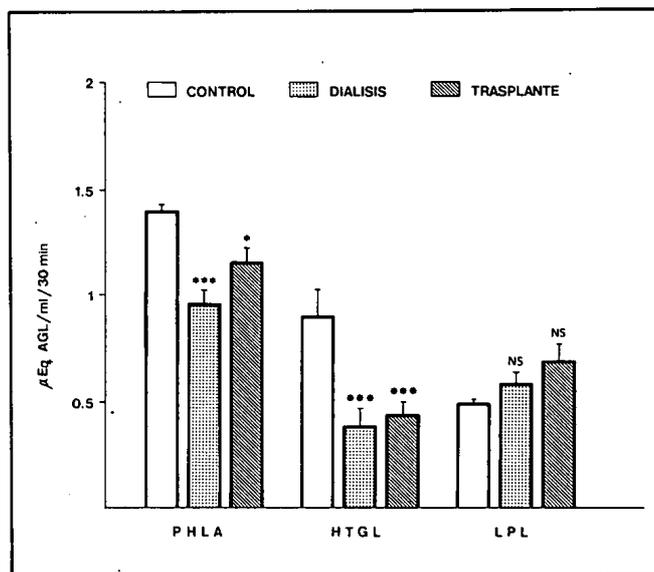


Fig. 5.—NIVELES DE ACTIVIDAD PHLA, HTGL y LPL EN LOS TRES GRUPOS DE ESTUDIO. Niveles de significación estadística respecto al grupo control:  $p < 0,05$  (\*);  $p < 0,01$  (\*\*);  $p < 0,001$  (\*\*\*)

( $0,37 \pm 0,090$  UA,  $p < 0,001$ ) y de igual manera con el grupo de trasplantados ( $0,47 \pm 0,073$  UA,  $p < 0,001$ ). Las diferencias entre los grupos de hemodiálisis y trasplantados no fueron estadísticamente significativas (fig. 5).

3. **LPL:** El nivel de actividad enzimática de LPL en el grupo control ( $0,48 \pm 0,033$  UA) no fue muy superior al de los grupos de diálisis ( $0,58 \pm 0,059$  UA) y trasplantados ( $0,68 \pm 0,085$  UA). No apareciendo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (fig. 5).

c) **Correlaciones entre lípidos basales y enzimas lipolíticas:** No hemos encontrado correlaciones estadísticamente significativas entre enzimas lipolíticas y niveles lipídicos basales en ninguno de los tres grupos.

## Discusión

Las alteraciones del metabolismo lipídico en los enfermos renales crónicos se conocen desde hace más de un siglo. Estas alteraciones no son corregidas cuando los enfermos se someten a procedimientos convencionales de depuración artificial<sup>4, 12, 13</sup>. De tal manera que parece existir cierta independencia entre la capacidad de aclaramiento de solutos urémicos y las funciones metabólicas del parénquima renal, al menos en lo referente a la regulación de los niveles de lípidos en sangre. Aunque se han descrito disminuciones significativas de los triglicéridos después de un episodio agudo de hemodiálisis<sup>14</sup>, esto parece ser debido a la estimulación transitoria de las

enzimas lipolíticas producida por la heparina administrada como anticoagulante<sup>4</sup>. Por otra parte, ha sido observado que la hemodiálisis crónica no modifica significativamente las alteraciones lipídicas, existiendo cierta controversia sobre la influencia del tiempo de diálisis en la prevalencia de la hipertrigliceridemia. Frank y cols. comunicaron una disminución de la prevalencia de alteraciones lipídicas a partir de los cinco años de diálisis. Esto podría ser debido a una mejoría de la capacidad metabólica o bien, y más probable, a un factor de selección, de tal manera que los pacientes con niveles lipídicos normales presentan una supervivencia mayor<sup>15</sup>. Nosotros hemos encontrado una prevalencia del 40 % de hipertrigliceridémicos entre nuestra población de enfermos en diálisis; esta proporción es semejante a la comunicada por otros autores<sup>16</sup>.

En cuanto al colesterol plasmático, nosotros hemos hallado en los enfermos en diálisis una disminución significativa con respecto al grupo control. Esto estaría de acuerdo con lo publicado por Brunzell en 1977<sup>5</sup>; sin embargo, otros autores encontraron un colesterol dentro del rango normal<sup>15, 17</sup>. La fracción del colesterol contenida en las LDL de nuestros enfermos era también significativamente inferior respecto a la del grupo control ( $p < 0,05$ ).

Los mecanismos patogénicos responsables de las alteraciones lipídicas, que aparecen en pacientes urémicos en hemodiálisis, han sido recogidos exhaustivamente por Chan y cols.<sup>18</sup>. De ellos nos vamos a referir brevemente a los tres sistemas enzimáticos fundamentales en el catabolismo lipídico.

1. Alteración del sistema intracelular de catabolismo.

La diálisis provoca un déficit de carnitina, proteína transportadora de ácidos grasos entre el citoplasma y el interior de las mitocondrias. Esto llevaría a una dificultad en los sistemas de  $\beta$ -oxidación y para evitar un acúmulo nocivo de ácidos grasos se produciría una desviación de éstos hacia los sistemas enzimáticos de síntesis de triglicéridos. Esto ha sido corroborado mediante estudios clínicos, ya que la administración oral de carnitina ha mejorado significativamente la hipertrigliceridemia de los pacientes urémicos<sup>19</sup>.

2. Alteración de los sistemas de esterificación del colesterol.

El sistema enzimático de la LCAT (lecitin-colesterol acil-transferasa), encargado de la esterificación del colesterol que permanece en los restos lipoproteicos después de la acción de la lipoproteinlipasa, se encuentra elevada en las hipertrigliceridemias endógenas, por lo que no es de esperar disminuciones de los mismos en los enfermos en hemodiálisis<sup>18</sup>. Se han comunicado una disminución de las HDL en enfermos urémicos<sup>20, 21</sup>, estas lipoproteínas son el sustrato preferido de la LCAT y además contienen apopro-

teína A-I imprescindible para la actividad óptima de LCAT<sup>8</sup>. Todo esto podría estar implicado en la patogenia de la hipertrigliceridemia de la uremia, ya que la actividad de la LCAT sobre las lipoproteínas ricas en triglicéridos podría ser un paso previo para la hidrólisis de las mismas<sup>22</sup>.

3. Déficit de actividad del sistema enzimático aclarador de triglicéridos plasmáticos.

Existe un cierto consenso sobre la importancia del déficit de la actividad lipolítica del plasma, puesta de relieve por primera vez por Bagdade en 1968<sup>3</sup>, como una de las posibles causas de la hipertrigliceridemia. Posteriormente otros autores han coincidido en afirmar que la disminución de la PHLA es un hallazgo frecuente en los enfermos en diálisis<sup>23-25</sup>. Nosotros hemos encontrado en nuestros pacientes una disminución estadísticamente significativa de los niveles de la PHLA en enfermos en diálisis ( $p < 0,001$ ). Por otra parte, Chan y cols. demostraron que en la uremia existe una disminución de los valores del aclaramiento plasmático de una solución exógena de triglicéridos. En efecto, lograron establecer una correlación inversa entre los niveles de aclaramiento plasmático de intralipid postheparina «in vivo» y los niveles basales de triglicéridos<sup>24</sup>, lo cual corroboraría que el déficit del catabolismo de triglicéridos es un factor crucial en el desarrollo de la hipertrigliceridemia en los pacientes urémicos.

Nosotros hemos encontrado una actividad de HTGL disminuida significativamente ( $p < 0,001$ ) y una actividad de LPL normal en el grupo de hemodiálisis. Este hallazgo confirma lo observado por Mordasini y cols. en 1977<sup>26</sup>. Sin embargo, Applebaum y cols. han sido capaces de demostrar disminuciones significativas de la actividad de LPL en pacientes en hemodiálisis<sup>27</sup>. Estas discrepancias podrían ser atribuidas a que el número de enfermos estudiados por nosotros fue pequeño o a una diferencia de sensibilidad entre los métodos empleados.

Es curioso que este patrón de disminución de la HTGL y LPL normal aparezca en alteraciones metabólicas como el hipotiroidismo y en pacientes no urémicos en tratamiento crónico con esteroides<sup>28, 29</sup>. Por el contrario, en otros tipos de hipertrigliceridemias genéticamente determinadas, hemos documentado una actividad de HTGL normal y una actividad de LPL disminuida (F. M. González y cols. resultados no publicados). Esto nos induce a pensar que la disminución de la HTGL puede ser un hallazgo característico de la uremia, dependiente de una alteración de la vertiente metabólica del parénquima renal. Esto podría tener importantes implicaciones patogénicas, ya que la disminución de la actividad de la HTGL ha sido relacionada con el acúmulo de lipoproteínas de densidad intermedia (IDL o remanent VDL)<sup>24, 30, 31</sup>. Estas partículas lipoproteicas parecen ser precursoras de las lipoproteínas de densi-

dad intermedia (LDL) transportadoras de colesterol<sup>8</sup>, lo cual explicaría la disminución estadísticamente significativa observada en las LDL-colesterol del grupo de enfermos en diálisis ( $p < 0,05$ ).

Después de revisar las alteraciones lipídicas en la uremia y sus posibles mecanismos patogénicos, es interesante comentar los resultados que hemos obtenido en los enfermos trasplantados, cuya función renal fue restablecida a niveles muy cercanos a la normalidad. En estos enfermos, ya en la década de los años setenta, Bagdade encontró aumento de triglicéridos y colesterol, además observó un aumento de la fracción triglicéridos dentro de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y de muy baja densidad (VLDL)<sup>3</sup>. Posteriormente, Ibels sugirió que después de un trasplante renal con éxito aparece un patrón diferente de hiperlipoproteinemia, haciéndose más prevalente la hipercolesterolemia y menos la hipertrigliceridemia; es decir, un tipo II de la clasificación de Fredrickson<sup>12</sup>.

Dado que el riñón trasplantado suple todas las funciones renales, incluyendo las metabólicas y hormonales, es muy probable que los trastornos lipídicos postrasplante se deban a la terapéutica corticosteroide empleada para disminuir la respuesta inmune del receptor. Este efecto de los glucocorticosteroides ha sido estudiado en animales de experimentación, encontrando alteraciones lipídicas semejantes a la que presentan los pacientes trasplantados<sup>32</sup>. Más recientemente, Llorach no encontró aumento significativo de los niveles lipídicos de sus pacientes trasplantados, con niveles lipídicos de sus pacientes trasplantados de tres meses por debajo de 2 mg/dl.<sup>33</sup> En nuestro estudio hemos obtenido idéntico resultado, aunque hemos observado un enfermo con hiperlipoproteinemia tipo IV y otro con hiperlipoproteinemia tipo II. La alta proporción de normolipémicos está en contradicción con otros autores, los cuales destacan, al menos, una disminución significativa de los niveles de HDL-colesterol<sup>34</sup>. El hecho de encontrar pocas o ninguna modificación de los niveles lipídicos puede estar en relación con las modernas pautas de administración de corticoides (dosis bajas desde el primer momento) o tal vez con el efecto de las nuevas drogas inmunosupresoras (ciclosporina, globulina antilinfocítica, etc.). Otras posibles causas podrían ser las diferencias de raza, alimentación y niveles de aclaramiento de creatinina de nuestra población con respecto a la estudiada por los autores anglosajones.

En cuanto a las actividades lipoproteinlipasa del plasma encontramos que en el grupo de enfermos trasplantados con función renal normal existe una disminución de los niveles de PHLA, así como de los HTGL. No encontramos, sin embargo, alteración significativa de la LPL. Estos resultados se mantuvieron cuando estudiamos solamente los enfermos con triglicéridos normales, de tal manera que podemos de-

cir que según nuestros datos, y de manera semejante a los pacientes en hemodiálisis, estas alteraciones de la actividad enzimática son independientes de los niveles de triglicéridos. Esto ya había sido publicado por Oya y cols., proponiendo una posible explicación, mediante la definición de un subsíndrome de enfermos con «hepatopatía bioquímica», los cuales presentarían alteraciones de las enzimas hepáticas y entre ellas de la HTGL. Estas anomalías las atribuyen a un problema de índole inmunológico o debido al tratamiento inmunosupresor<sup>35</sup>. También encuentran, como nosotros, independencia entre la alteración enzimática de la HTGL y los niveles de triglicéridos. Quizá la similitud entre enfermos hemodializados y trasplantados en lo referente al patrón de actividad de las lipasas sea debido a que la función renal del trasplantado no es absolutamente normal. Sin embargo, se necesitan otros estudios para confirmar esta impresión.

#### Agradecimientos

Este trabajo ha sido patrocinado por el Fondo de Investigación (FIPP) del Hospital Reina Sofía. F. M. González fue beneficiario de una beca de postgraduado de la Excm. Diputación Provincial de Córdoba.

#### Bibliografía

1. Masdeu S: Lípidos y lipoproteínas. Metabolismo normal y patológico. Exploración de las hiperlipemias. *Rev. Diag Biol* 34:461-470, 1985.
2. Knochel JP y Seldin DW: The Pathophysiology of Uremia. En *The Kidney* 2.ª ed. Brenner BM, Rector FC, eds. WB Saunders, Philadelphia, pp. 2137-2138, 1981.
3. Bagdade JD, Porte D y Bierman EL: Hipertrigliceridemia: A metabolic consequence of chronic renal failure. *N Engl J Med* 279:181-185, 1968.
4. Bagdade JD: Hiperlipidemia and atherosclerosis in chronic dialysis patients. En *Replacement of renal function by dialysis* 2.ª ed. Drukker W. Parson FM, Maher JF, eds. Martinus Nijhoff Publisher, Boston, pp. 588-594, 1983.
5. Brunzell JD, Albers JJ, Haas LB, Goldberg AD, Adao L y Sherrard DJ: Prevalence of serum lipid abnormalities in chronic hemodialysis. *Metabolism* 26:903-910, 1977.
6. Chan MK, Varghese Z, Persaud JW y Baillod RA: Hyperlipidemia in patients on maintenance hemo- and peritoneal dialysis: The relative pathogenetic roles of triglyceride production and triglyceride removal. *Clin Nephrol* 17:183-190, 1982.
7. Cattran DC, Fenton SSA y Wilson DR: Defective triglyceride removal in lipemia associated with peritoneal dialysis and haemodialysis. *Ann Int Med* 85:29-33, 1976.
8. Posner I: Metabolismo de las lipoproteínas. Dislipoproteinemias. En *Bioquímica*. Herrera E, ed. Emalsa. Madrid, pp. 523-540, 1986.
9. Quinn D, Shirai K y Jackson L: Lipoprotein lipase: Mechanism of action and role in lipoprotein metabolism. *Prog Lipid Res* 22:35-78, 1982.
10. Schotz MC, Garfinker AS, Huebotter RJ y Stewart JE: A rapid assay for lipoprotein lipase. *J. Lipid Res* 11:68-69, 1970.
11. Ehnholm C, Nikkilä EA y Nilsson-Ehle P: Two Methods compared of measuring lipase activity in plasma after heparin administration. *Clin Chem* 30:1568-1570, 1984.

12. Ibels LS, Simons LA, King JA y Williams PF: Studies on the nature and causes of hyperlipidaemia in uraemia, maintenance dialysis and renal transplantation. *Q J Med* 44:601-614, 1975.
13. Bagdade J, Cassaretto A y Albers J: Effects of chronic uremia, hemodialysis, and renal transplantation on plasma lipids and lipoproteins in man. *J. Lab Clin Med* 87:37-48, 1976.
14. Cerezo S, Abellán M, Vílchez R, Hervás J y Montes A: Modificaciones lipídicas durante la hemodiálisis. *Rev Clín Esp* 148:181-185, 1978.
15. Frank WM, Rao TKS, Manis T, Delano BG, Auram MM y cols.: Relationship of plasma lipids to renal function and length of time on maintenance hemodialysis. *Am J Clin Nutr* 31:1886-1892, 1978.
16. Cerezo S, Escobar F, Núñez J, Asensio C, García-Valdecasa J, Raya J y Peña A: Alteraciones del metabolismo lipídico en la uremia. *Rev Clín Esp* 148:175-179, 1978.
17. Gutiérrez V, Prieto C, Gómez E, Jarrillo MD, Ruilope LM y Rodicio JL: Estudio sobre las alteraciones del metabolismo lipídico en 32 pacientes en hemodiálisis periódica. *Rev. Clín Esp* 146:239-242, 1977.
18. Chan MK, Varghese Z y Moorhead JF: Lipid abnormalities in uremia, dialysis and transplantation. *Kidney Int* 19:625-637, 1981.
19. Lacour B, Di Giulio S, Chanard J, Ciancioni C, Haguët M, Lebkiiri B, Basile C, Drueke T, Assan R y Funck-Brentano JL: Carnitina improves lipid anomalies in haemodialysis patients. *Lancet* 2:763-764, 1980.
20. Drueke T, Lacour B, Rouillet JB y Funak-Brentano JL: Recent Advances in factors that alter lipid metabolism in chronic renal failure. *Kidney Int* 24 (sup 16):134-138, 1983.
21. Norbeck HE, Orö L y Carlson LA: Serum lipoprotein concentrations in chronic uremia. *Am J Clin Nutr* 31:1881-1885, 1978.
22. Shumaker UN y Adams GH: Circulating lipoproteins. *Ann Rev Biochem* 38:522-534, 1977.
23. Huttunen JK, Pasternack A, Vánttinen T y Enholm CH: Lipoprotein metabolism in patients with chronic uremia. *Acta Med Scand* 204:211-218, 1978.
24. Chan MK, Persaud J, Varghese Z y Moorhead J: Pathogenic roles of post-heparin lipases in lipid abnormalities in hemodialysis patients. *Kidney Int* 25:812-818, 1984.
25. Knochel JP y Seldin DW: The pathophysiology of uremia. En *The Kidney*. Brenner BM, Rector FC, eds. BW Saunders Co. Philadelphia, pp. 1448-1485, 1976.
26. Mordasini R, Frey F, Flury W, Klose G y Gretten H: Selective deficiency of hepatic triglyceride lipase in uremic patients. *N Engl J Med* 297: 1362-1366, 1977.
27. Applebaum-Bowden D, Goldberg AP y Hazzard WR: Post-heparin plasma triglyceride lipases in chronic hemodialysis: Evidence for a role for hepatic lipase in lipoprotein metabolism. *Metabolism* 28:917-924, 1979.
28. Applebaum DM, Goldberg AP, Pykalistö OJ y Brunzell JD: Effect of estrogen on post-heparin lipolytic activity. *J Clin Invest* 59:601-608, 1977.
29. Krauss RM, Levy RI y Fredrickson SD: Selective measurement of two lipase activities in postheparin plasma from normal subject and patients with hyperlipoproteinemia. *J Clin Invest* 54:1107-1124, 1974.
30. Papadopoulos NM, Borer WZ y Elin RJ: An abnormal lipoprotein in the serum of uremic patients maintained on chronic hemodialysis. *Ann Int Med* 92:634-635, 1980.
31. Minamisono T, Wada M, Akamutsu A, Okabe M, Handa Y y Mise J: Dyslipoproteinemia (a remnant lipoprotein disease) in uremic patients on hemodialysis. *Clin Chim Acta* 84:163, 1978.
32. Bagdade JD, Yee E, Albers J y Pykalistö OJ: Glucocorticoids and triglyceride transport: effects on triglyceride secretion rates, lipoprotein lipase, and plasma lipoproteins in the rat. *Metabolism* 25:533-542, 1976.
33. Llorach M, Caralps A, Companys R, Madramin J y Buelles A: Hiperlipidemia y trasplante renal. *Rev Clín Esp* 143:231-234, 1976.
34. Bagdade JD y Albers JJ: Plasma high-density lipoprotein concentrations in chronic-hemodialysis and renal-transplant patients. *N Engl J Med* 23:1436-1439, 1977.
35. Oya M y Nuño J: Lipólisis y metabolismo periférico de las lipoproteínas. Lipoproteinlipasa en condiciones normales y patológicas. *Simposio Hiperlipoproteinemias*, 27-38, 1980.