

11237



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

171  
24'

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
HOSPITAL GENERAL CENTRO MEDICO LA RAZA  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CURSO DE ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA MEDICA**

**“ CORRELACION ENTRE LA HIPERLIPIDEMIA E  
IMAGEN HISTOLOGICA EN PACIENTES PEDIATRICOS  
CON SINDROME NEFROTICO PRIMARIO ”**

**TESIS RECEPCIONAL**

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE :  
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MEDICA**

**P R E S E N T A :**

**ALFONSO TRILLANES GALLARDO**

**DIRECTOR DE TESIS :**

**DR. MARIO MATOS MARTINEZ**



**MEXICO, D. F.**

**1990**

*[Handwritten signature]*

**SE  
RECIBIÓ CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

=====

	Pág.
Indice .....	1
Titulo .....	2
Objetivo.....	3
Antecedentes Científicos.....	4
Planteamiento del problema.....	7
Hipótesis .....	8
Material y Métodos .....	9
Método Estadístico .....	11
Metodología .....	12
Anexo 1 .....	15
Tipo de Estudio .....	16
Consideraciones Eticas .....	17
Resultados .....	18
Discusión .....	28
Conclusiones .....	31
Bibliografía .....	32

T I T U L O

=====

**CORRELACION ENTRE LA HIPERLIPIDEMIA E IMAGEN HISTOLOGICA**

**EN PACIENTES PEDIATRICOS CON SINDROME NEFROTICO PRIMARIO.**

O B J E T I V O

=====

DETERMINAR LA CORRELACION ENTRE HIPERLIPIDEMIA E IMAGEN  
HISTOLOGICA EN PACIENTES PEDIATRICOS CON SINDROME  
NEFROTICO PRIMARIO.

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

=====

El Síndrome Nefrótico ( SN ) es un estado clínico caracterizado por la presencia de proteinuria e hiperalbuminemia con hiperlipidemia generalizada y en algunas ocasiones acompañada de hematuria y/o hipertensión arterial y filtrado glomerular disminuido [ 1-6 ].

En pacientes con SN un incremento en la depuración de albúmina a nivel urinario es el principal estímulo para que exista un aumento en la síntesis hepática de proteínas y un incremento a nivel plasmático de colesterol y triglicéridos. La concentración sérica de lípidos es inversamente proporcional a la concentración sérica de proteínas. La presión oncótica del plasma también se relaciona en forma inversa a la concentración de proteínas y lípidos a nivel plasmático.

La alteración característico en el paciente con SN es un incremento en las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y/o de intermedia densidad (IDL) y niveles normales o disminuidos de las lipoproteínas de alta densidad (HDL), resultando en un incremento en la relación de colesterol de baja densidad (LDL) a HDL. [5,9,12-15].

De Mendoza y col. [18] han observado que en la orina de ratas con nefrosis inducida por medio de puromicina se encuentran presentes HDL y, fundamentan que en la orina también se encuentran activadores de la lipoproteinlipasa (LPL). Ellos especulan que la pérdida de los activadores de la LPL, de la clase de apoproteína C-II, por sí misma perpetua la hiperlipoproteinemia [12,18,19].

A un pH fisiológico y fuerte potencial iónico, algunas lipoproteínas (VLDL y LDL) pueden unirse a glucosamínglicos polianiónicos, quienes son constituyentes de la membrana basal glomerular [12,20]. Las lipoproteínas son importantes para mantener la permeabilidad e integridad de la membrana basal en especial para las proteínas [12]. En el paciente con SN puede haber un incremento por arriba del 75% en el total de los lípidos de la membrana basal, y en los riñones trasplantados hasta 2 veces su valor. Las lipoproteínas que han penetrado al endotelio glomerular y quienes han sido presentadas en gran cantidad a las células mesangiales, si éstas poseen sitios de unión como los macrófagos [21], pueden rápidamente acumular exceso de lípidos. Estas células tienden a proliferar y producir exceso de material para la membrana basal, secundario a la estimulación de las lipoproteínas.

Frecuentemente se aprecia en las células del túbulo proximal, gotitas de lípidos en pacientes con SN, las lipoproteínas filtradas como las HDL pueden alterarse al pasar a través del nefrón. Por otro lado la precipitación de las apoproteínas cuando alcanzan su punto isoelectrico, se observa en los tubulos. La penetración de las lipoproteínas dentro de las células del epitelio renal probablemente ocurren en combinación de estos dos factores y pueden llegar a ser responsable de la obstrucción del nefrón y concomitantemente de la enfermedad intersticial [12].

Por último, niveles normales o elevados de HDL están presentes en más pacientes con Síndrome Nefrótico de Cambios Mínimos (MCSN). Sin embargo, en el grupo de pacientes con SN de cambios mínimos se encuentra una disminución significativa de HDL y de la relación HDL/LDL como un factor de riesgo para la enfermedad arterial coronaria [14,22,23].



PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

=====

Hasta la fecha no contamos con parámetros para diferenciar a los pacientes que con evolución clínica de Cambios mínimos desarrollen una lesión histológica diferente a ésta.

Sin embargo, en el Síndrome Nefrótico Primario, se tiene la determinación de Colesterol y Triglicéridos los cuales se encuentran elevados a nivel plasmático; excepto el tipo I de la clasificación de Fredrickson de anormalidades de las lipoproteínas, la prevalencia en todos los tipos de anormalidades se tienen bien documentadas.

Consideramos que puede existir una correlación entre las alteraciones de las lipoproteínas observadas en pacientes con Síndrome Nefrótico Primario y el tipo de lesión glomerular.

Por lo tanto se programa realizar el presente proyecto tratando de aceptar o rechazar una correlación entre las alteraciones de las lipoproteínas y la lesión histológica del glomerulo.

H I P O T E S I S

=====

Ho.- La imagen histológica de la enfermedad en pacientes con Síndrome Nefrótico no se correlaciona con el tipo de hiperlipoproteínemia.

Hi.- La imagen histológica de la enfermedad en pacientes con Síndrome Nefrótico se correlaciona con el tipo de hiperlipoproteínemia.

M A T E R I A L   Y   M E T O D O S

=====

UNIVERSO DE TRABAJO:

-----

Se incluyeron 18 pacientes con Síndrome Nefrótico Primario de reciente diagnóstico o en recaída, que ingresaron al servicio de Nefropediatria del Hospital General del Centro Médico "La Raza" del IMSS; entre los meses de Julio a Diciembre de 1989. Las edades de los pacientes variaron entre los 2 años 3 meses hasta los 13 años con una media de 8 años 6 meses. Once pacientes fueron masculinos y 7 femeninos. Los criterios de inclusión, no inclusión y exclusión fueron los siguientes:

CRITERIOS DE INCLUSION:

-----

A) Pacientes con S.N.P. definido por los siguientes datos:

- Proteinuria mayor de 40 mg./hora/M2 S.C.
- Hipoalbuminemia menor de 2.5g/dl.
- Hipoproteinemia menor de 5g/dl.
- Hipercolesterolemia mayor de 280 mg./dl
- Edema.

B) Pacientes de cualquier sexo y edades comprendidas entre los 2 y los 16 años.

CRITERIOS DE NO INCLUSION:

-----

- A) Pacientes con S.N.P. y que además cursen con enfermedad renal terminal.
- B) Pacientes con S.N.P. menores de 2 años.
- C) Pacientes con S.N.P. y que presenten enfermedad primaria en el metabolismo de los lípidos.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

-----

- A) Pacientes con S.N.P. que se encuentren con componente nefrítico (hematurio y/o hipertensión arterial) y no cuenten con biopsia renal.
- B) Pacientes con S.N.P. catalogados con resistencia al tratamiento y/o recaídas frecuentes sin biopsia renal.

M E T O D O   E S T A D I S T I C O

=====

LA CORRELACION ENTRE EL TIPO DE HIPERLIPIDEMIA E IMAGEN HISTOLOGICA SE REALIZO POR MEDIO DE ESTADISTICA NO PARAMETRICA DE CORRELACION POR RANGOS DE SPEARMAN.

M E T O D O L O G I A

=====

- A) Una vez admitido el paciente al protocolo de estudio se recabaron del expediente clínico los siguientes datos:
1. Datos en los que se basó el diagnóstico del S.N.P.  
(anexo 1)
  2. Resultados de la biopsia.
- B) Estando el paciente en ayuno por espacio de 12 hrs. y por medio de punsión periférica con aguja del no. 32, se tomó una muestra de 3 ml.de sangre en la mañana siguiente a su ingreso para la determinación por electroforesis de lipoproteínas en tubo de vacutainer.
- C) La muestra se centrifugó para separar el suero, el cual se mantuvo en refrigeración hasta su procesamiento.
- D) La determinación de lipoproteínas se realizó a través de electroforesis ocupando el aparato HELENA.
- E) Las alteraciones de lipoproteínas se catalogaron de acuerdo a la clasificación de Fredrickson de hiperlipidemia e hiperlipoproteínemia primarias en la infancia.
- F) Se tomaron como valores normales de las lipoproteínas aquellos que queden comprendidos entre una desviación estándar por arriba o abajo del resultado de la media de los valores ajustados por edad y sexo de los datos obtenidos de la tesis: Niveles de Referencia de Lípidos en niños sanos adscritos al Hospital General Centro Médico La Raza.[24].

G) Se catalogó como Síndrome Nefrótico de Cambios Mínimos (MCSN) según los criterios del estudio internacional de enfermedades renales en niños de 1978:

1. Pacientes entre 2 y 6 años.
2. Proteinuria de más de 40 mg./hora/M2 S.C.
3. Hipoalbuminemia menor de 2.5 g./dl.
4. Hipercolesterolemia de más de 280 mg./dl.
5. Creatinina sérica normal para la edad y sexo.
6. Ausencia de hipertensión arterial y hematuria.
7. Respuesta adecuada a la terapia con esteroides.
8. No ameritando biopsia renal todo aquel paciente que cumpla con estos criterios.

H) Se realizó biopsia renal en todos aquellos pacientes que se catalogaron como S.N.P. de evolución distinta a la de cambios mínimos según criterios establecidos por el servicio y cumpliendo con los requisitos establecidos por el mismo para la realización de ésta.

I) De todos los pacientes que ameritaron biopsia renal, la lesión histológica se clasificó de acuerdo a los criterios del estudio internacional de enfermedades renales en niños de 1978 y que incluyen:

1. Síndrome nefrótico de cambios mínimos.
2. Gloméruloesclerosis focal y segmentada.
3. Glomérulonefritis proliferativa.
4. Glomérulonefritis membrano proliferativa.
5. Glomérulonefropatía membranosa.
6. Glomérulonefritis crónica.



PROTOCOLO DE INVESTIGACION

ANEXO No. 1

Nombre: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_

Cédula: \_\_\_\_\_ Fecha de diagnóstico S.N.P.: \_\_\_\_\_

Peso: \_\_\_\_\_ Talla: \_\_\_\_\_ Superficie corporal: \_\_\_\_\_

Número de recaídas en 6 meses: \_\_\_\_\_

Tensión Arterial: \_\_\_\_\_ Hematuria: \_\_\_\_\_

Proteínas en Orina: \_\_\_\_\_ Proteínas Totales: \_\_\_\_\_

Albumina: \_\_\_\_\_ Globulina: \_\_\_\_\_

Cr Sérica: \_\_\_\_\_ Colesterol: \_\_\_\_\_

V.L.D.L.: \_\_\_\_\_ L.D.L.: \_\_\_\_\_ I.D.L.: \_\_\_\_\_ H.D.L.: \_\_\_\_\_

Apo A.: \_\_\_\_\_ Osmolaridad Sérica: \_\_\_\_\_

Resultados de la Biopsia: \_\_\_\_\_

Dr. Alfonso Trillanes Gallardo  
Dr. Francisco Pérez King

T I P O   D E   E S T U D I O

=====

SE TRATO DE UN ESTUDIO DE TIPO OBSERVACIONAL, ANALITICO DE  
CORRELACION, PROSPECTIVO Y TRANSVERSAL.

C O N S I D E R A C I O N E S    E T I C A S

=====

A) La determinación de colesterol y triglicéridos, es un estudio de rutina en pacientes con S.N. Dado que la determinación forma parte del estudio integral del paciente, no ameritó del consentimiento de los padres.

B) El consentimiento de biopsia renal se realizó de acuerdo con las normas y políticas que rigen en el hospital y en particular en el servicio de Nefropediatria , bajo autorización de los padres.

R E S U L T A D O S

=====

De los 18 pacientes estudiados con Síndrome Nefrótico con respecto a la evolución clínica, se catalogaron como pacientes con Síndrome Nefrótico Puro a 8 pacientes (44.5%), Síndrome Nefrótico impuro a 6 de ellos ( 33.5%) y Síndrome Nefrótico de Recaidas Frecuentes a 4 pacientes (22%) tabla 1,fig 1.

Todos los pacientes que clínicamente se comportaron como síndrome nefrótico diferente al de probable cambios mínimos contaron con biopsia renal percutánea. Siendo un total de 10 pacientes (55.5%). En relación a la imagen histológica encontrada en éstos, se reportaron los siguientes tipos: seis pacientes mostraron glomeruloesclerosis focal y segmentaria (60%), uno con lesión proliferativa (10%), uno con tipo membrano proliferativa (10%), y en dos pacientes la lesión se catalogó como glomerulopatía membranosa.fig 2.

Los pacientes con evolución clínica de Síndrome Nefrótico Puro fueron considerados dentro de una imagen histológica de glomerulopatía de cambios mínimos, por lo que no fue necesario la realización de biopsia renal percutánea.

El perfil de lípidos, incluyendo electroforesis de lipoproteínas se determinó en todos los pacientes al momento del diagnóstico inicial o bien en un episodio de recaída tabla 2. Se catalogaron 8 pacientes como hiperlipoproteinemia tipo IIb (44.5%), de éstos, 5 pacientes presentaron glomerulopatía de cambios mínimos (62.5%), 2 pacientes con glomeruloesclerosis focal y segmentaria (25%), y un paciente con glomerulopatía membrano proliferativa (12.5%). Seis pacientes se comportaron como hiperlipoproteinemia tipo III (33.5%), de los cuales 3 resultaron de Cambios Mínimos (50%), 1 con glomeruloesclerosis focal y segmentaria (16.5%), 1 con glomerulopatía proliferativa (16.5%) y 1 paciente con lesión membranosa (16.5%). Con hiperlipidemia tipo IV, cuatro pacientes (22%); todos ellos presentaron lesión histológica diferente a la de cambios mínimos: Tres casos con glomeruloesclerosis focal y segmentaria y en un caso con glomerulopatía membranosa tabla 3, fig. 3 y 4.

De acuerdo al coeficiente de correlación por rangos de Spearman, la relación entre el tipo de hiperlipidemia e imagen histológica fue significativa con una  $P > 0.01$ .

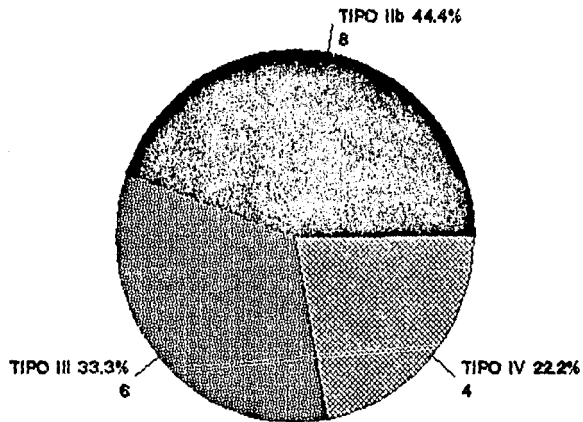
T A B L A N o. 1

EVOLUCION CLINICA

No. P.	EDAD EN AÑOS	SEXO		EVOLUCION CLINICA		
		M	F	PURO	IMPURO	R. F.*
1	2.3		X	X		
2	3		X			X
3	4		X			X
4	5	X			X	
5	7	X		X		
6	7	X		X		
7	8	X		X		
8	8		X	X		
9	9	X		X		
10	9		X		X	
11	10	X		X		
12	11	X			X	
13	11		X	X		
14	11	X				X
15	11	X			X	
16	12		X			X
17	13	X			X	
18	13	X			X	

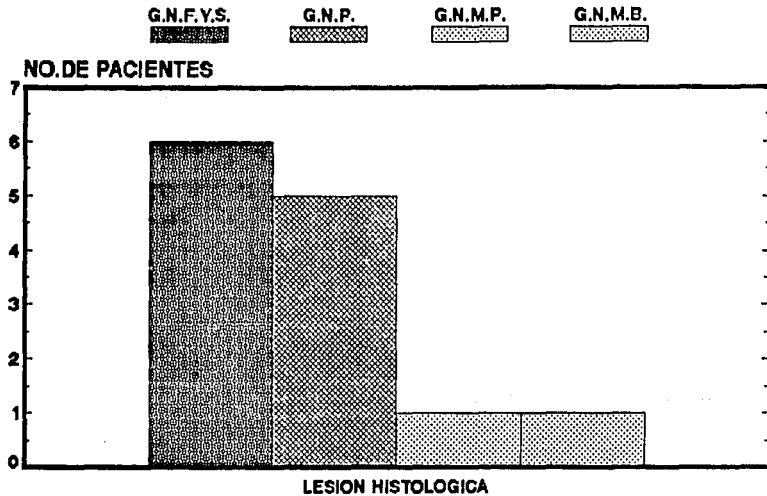
\* R. F. = Síndrome Nefrótico de recaídas frecuentes

**FIGURA NO. 1**  
**EVOLUCION CLINICA DE 18 PACIENTES CON S.N.**





**FIGURA NO. 2**  
**RESULTADO DE 10 BIOPSIAS CON S.N. IMP. Y DE REC.FREC.**



T A B L A N O. 2

PERFIL DE LIPIDOS

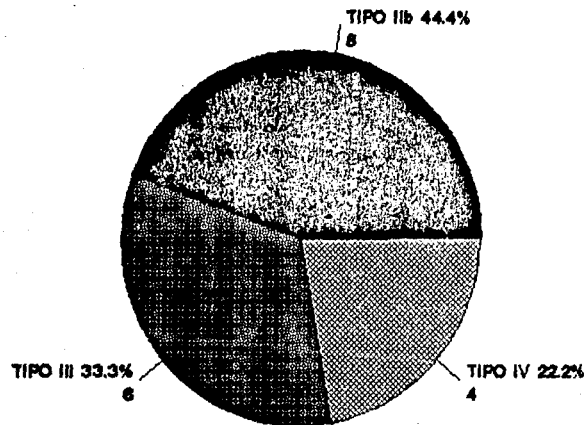
No.P.	COLESTEROL mg %	TRIGLICERIDOS mg %	ALFA mg %	PRE.B. mg %	BETA mg %	VLDL mg %	LDL mg %	HDL mg %
1	806	741	295	286	1448	148	643	15
2	502	465	119	530	839	93	400	9
3	246	316	109	251	248	63	155	28
4	415	711	156	751	501	142	258	15
5	564	356	363	411	631	71	458	35
6	488	224	272	382	596	45	412	31
7	571	481	334	424	939	98	460	13
8	792	468	77	425	1158	94	676	22
9	299	301	305	382	544	60	204	35
10	436	234	200	519	670	47	354	35
11	581	350	130	304	1086	70	489	22
12	339	350	98	188	710	50	270	19
13	636	297	453	206	1028	59	505	72
14	444	431	356	506	675	86	341	17
15	196	318	114	124	351	64	113	19
16	904	377	326	610	1274	76	782	46
17	231	238	267	219	340	48	142	41
18	216	326	121	335	334	65	134	17

T A B L A N O. 3

CORRELACION DE HIPERLIPIDEMIA/IMAGEN HISTOLOGICA

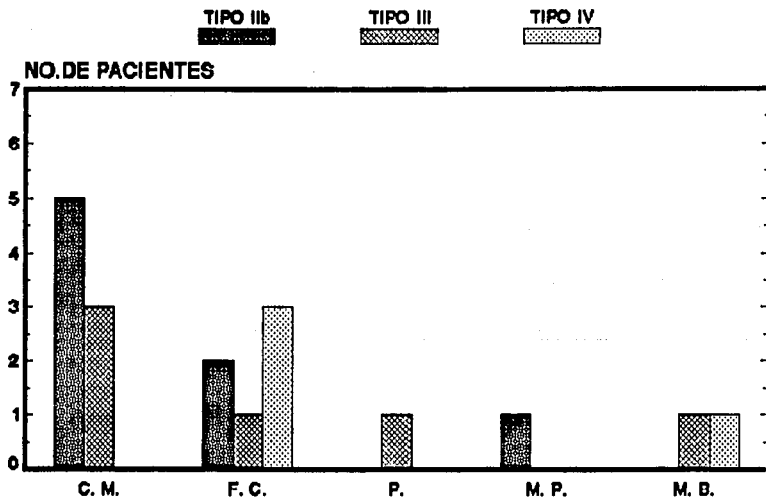
No.P.	TIPO DE HIPERLIPIDEMIA	IMAGEN HISTOLOGICA
1	TIPO III	CAMBIOS MINIMOS
2	TIPO III	FOCAL Y SEGMENTARIA
3	TIPO IV	FOCAL Y SEGMENTARIA
4	TIPO IIb	FOCAL Y SEGMENTARIA
5	TIPO III	CAMBIOS MINIMOS
6	TIPO IIb	CAMBIOS MINIMOS
7	TIPO III	CAMBIOS MINIMOS
8	TIPO IIb	CAMBIOS MINIMOS
9	TIPO IIb	CAMBIOS MINIMOS
10	TIPO IIb	FOCAL Y SEGMENTARIA
11	TIPO IIb	CAMBIOS MINIMOS
12	TIPO IIb	MEMBRANO PROLIFERAT.
13	TIPO IIb	CAMBIOS MINIMOS
14	TIPO III	PROLIFERATIVA
15	TIPO IV	FOCAL Y SEGMENTARIA
16	TIPO III	MEMBRANOSA
17	TIPO IV	MEMBRANOSA
18	TIPO IV	FOCAL Y SEGMENTARIA

**FIGURA NO. 3**  
**TIPOS DE HIPERLIPIDEMIA EN 18 PACIENTES**



**CON SINDROME NEFROTICO**

**FIGURA NO. 4**  
**CORRELACION HIPERLIPIDEMIA/IMAGEN HISTOLOGICA**



D I S C U S I O N

=====

La hiperlipidemia es una manifestación severa refractaria en el paciente con Síndrome Nefrótico, en el cual la elevación de niveles plasmáticos y triglicéridos se tiene documentada, predominando las alteraciones de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y de baja densidad (LDL). Sin embargo actualmente se encuentra en debate si la hiperlipidemia en estos pacientes se encuentra participando como un factor de riesgo en la enfermedad aterosclerótica, así, como si estos pacientes requieren de tratamiento para disminuir los niveles plasmáticos de lípidos [9,10,16].

En los 18 pacientes estudiados, los niveles de colesterol y/o triglicéridos mostraron una elevación por arriba de los rangos normales para edad y sexo, siendo las alteraciones más importantes en las LDL, las cuales en todos ellos presentaron niveles por arriba de la porcentila 95; los pacientes clasificados como hiperlipidemia tipo IV (4,11,17,18), los niveles de colesterol fueron en límites normales y sólo presentaron alteraciones en los triglicéridos, el resto de los pacientes presentaron elevación en ambos, colesterol y triglicéridos.

Al igual que lo reportado por Zilleruelo y cols. [14], encontramos que un número mayor de niños con nefrosis que tienen recaídas frecuentes muestran resistencia a la corticoterapia y consecuentemente tienen períodos prolongados de actividad de la enfermedad y cursan con hiperlipidemia más asentuada.

La patogénesis de la hiperlipidemia en el Síndrome Nefrótico es multifactorial. La severidad de las alteraciones en las lipoproteínas está relacionada con la extensa hipoalbuminemia [5,9,10].

Estudios en adultos nefróticos han mostrado elevaciones en la fracciones beta y prebeta lipoproteínas. La forma familiar de hiperlipoproteinemia tipo IIb se ha asociado con aterosclerosis prematura, sin embargo, también la hiperlipidemia tipo IV se tiene asociada con un incremento acelerado de riesgo de aterosclerosis [25]. Un hallazgo en nuestro estudio consistió en que los 4 pacientes con hiperlipidemia tipo IV mostraron lesión histológica de mal pronóstico y evolución clínica en 3 de ellos de Síndrome Nefrótico impuro y en un caso de recaídas frecuentes. Ningún paciente con evolución clínica de Síndrome Nefrótico puro presentó este tipo de alteración en los lípidos.

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

En nuestro estudio encontramos una correlación estadísticamente significativa entre el tipo de hiperlipidemia e imagen histológica de acuerdo a la rho de coeficiente de correlación por rangos de Spearman con  $P > .0.01$ .

Los tipos de hiperlipidemia IIB y III mostraron imágenes en 8 casos de cambios mínimos, 3 casos con lesión de glomeruloesclerosis focal y segmentaria, un caso con proliferativa, otro membrano proliferativa y solo uno de ellos con lesión membranosa. La acumulación de lípidos en el mesangio glomerular juega un papel importante en el daño glomerular progresivo y en la falla renal, por lo tanto, con medidas terapéuticas encaminadas a normalizar los niveles plasmáticos de lípidos podrían retrasar el daño renal, no obstante esto, serán necesarios más trabajos para demostrarlo.

En la literatura no hay reportes que establezcan una relación entre la imagen histológica y el tipo de hiperlipidemia. Algunos estudios establecen que en aquellos pacientes con Síndrome Nefrótico de 2 años ó más y quienes tienen nefropatía membranosa o del tipo focal y segmentaria, el uso de drogas hipolipidémicas puede prolongar el periodo que tarda en establecerse la enfermedad renal terminal [9].



C O N C L U S I O N E S

=====

1. Si existe relación entre la lesión histológica y el tipo de hiperlipidemia.
2. El tipo de hiperlipidemia es un indicador pronóstico para daño renal.
3. La determinación de lipoproteínas es otro estudio útil para inferir la lesión histológica renal.
4. Los paciente con Síndrome Nefrótico impuro tienen mayor riesgo a desarrollar enfermedad aterosclerótica.
5. De las hiperlipoproteinemias encontradas en el Síndrome Nefrótico Primario, la tipo IV es la de peor pronóstico.

B I B L I O G R A F I A

=====

1. Gómez S, Conde F, Síndrome nefrótico, *Medicine* 1984; 31: 1812-1824.
2. McEnery P, Strife F, Nephrotic syndrome in childhood, *Pediatr.Clin.NA* 1982; 29: 875-894.
3. Gordillo G, Velásquez L, Síndrome nefrótico pediátrico. En *nefrología pediátrica*. 1976, México, ediciones médicas del hospital infantil de México: 133-171.
4. Gordilo G, Mota H., Síndrome nefrótico idiopático, *Rev. Mex. Ped.*, 1970; 39: 121-127.
5. Cameron JS, The nephrotic syndrome and its complications, *Am J. Kidney Dis.*, 1987; 10:157-171.
6. Keysen GA, Gambertoglio J, Felts JM., Hutchison FN, Albumin synthesis, Albuminuria and Hiperlipemia in nephrotic patients, *Kidney Int.* 1987; 31:1368-1370.
7. Rothschild MA, Oratz M, Schreileer SS, Albumin synthesis, *N Engl J Med*, 1972; 286:748-757
8. Keysen GA, Gambertoglio J, Jiménez I, Jones H, Huatchison FN, Effects of dietary protein intake on albumin homeostasis in nephrotic patients, *Kidney Int.*, 1986; 29:572-577.

9. Bernard DB, Extrarenal complications of the nephrotic syndrome, *Kidney Int.*, 1988; 33:1184-1202.
10. Appel GB, Blum CB Chien S, Kunis CL, Appel AS, The hiperlipemia of the nephrotic syndrome, *N Engl J Med*, 1985; 312:1544-1548.
11. Short CD, Dunington PN, Mallick NP, Hunt LP, Tetlow L, Isholam, Serum and Urinary high density lipoproteins in Glomerular disease with proteinuria, *Kidney Int.*, 1986; 29:1224-1228
12. Moorltead JF, Chan Mk, Naltas ME, Varghese L, Lipid Nephrotocity in chronic progressive glomerular and tubulo-interstitial disease, *Lancet*, 1982; :1309-1311.
13. Gherardi E, Rota E, Calandra S, Genova R, Tamborino A, Relationship among the concentrations of serum lipoproteins, and changes in their clinical composition in patients with untreated nephrotic syndrome. *Eur J. Clin Invest*, 1977;7: 563-570.
14. Zilleruelo G, Hsia SL, Freundlich M, Gorman HM, Strauss J, Persistence of serum lipid abnormalities in children with idiopathic nephrotic syndrome, *J Pediatr*, 1984;104: 61-64.
15. Chopra JS, Mallick NP, Stone MC, Hiperlipoproteinemias in nephrotic syndrome, *Lancet*, 1971;1:317.

16. Kaysen GA, Hiperlipemia in the nephrotic syndrome, Am J Kidney Des, 1988; 6:548-551.
17. Oetliker OH, Mordasini R, Lütshg J, Riesen W, Lipoprotein metabolism in nephrotic syndrome in childhood, Ped Res, 1980; 14:64-66.
18. De Mendoza SG, Kashiap ML, Chen CY, Lutmer RF, High density lipoproteinuria in nephrotic syndrome, Metabolism, 1976; 25:1143-1149.
19. Nestl PJ, Fidge NH, Tan MH, Increased lipoprotein-remnant formation in chronic renal failure, N Engl. J Med., 1982; 307:329-333.
20. Iverius PH, The interaction between human plasma lipoproteins and connective tissue, glycosaminoglycans, J Biol Chem., 1972; 547:2607-2613.
21. Mahley RW, Atherogenic hiperlipoproteinaemia, Med Clin NA., 1982; 66:375-402.
22. Gordon T, Kannel WB, Castelli WP, Dawder TR, Lipoproteins, Cardiovascular disease and death, The Framingham Study, Arch. Intern. Med., 1981; 141:1128.
23. Goldburt U, Medali JH, High density lipoprotein cholesterol and incidence of coronary heart disease: the israeli ischemic heart disease study, Am. J Epidemiol., 1979; 109:296.

24. Higuera VP, Niveles de referencia de Lípidos en niños sanos adscritos al Hospital General Centro Médico la Raza. 1988.
25. Kallen RJ , Brynes RK , Aronson AJ , Lichtig C , Spargo BH , Premature coronary atherosclerosis in a 5-year-old with corticosteroid-Refractory Nephrotic Syndrome , Am J Dis Child, 1977; 131: 976-980.