



ORIGINAL

Variación biológica de lípidos y lipoproteínas séricas en individuos sanos y pacientes con enfermedad renal crónica terminal



Zoraida Corte Arbolea^a y Rafael Venta Obaya^{a,b,*}

^a Servicio de Bioquímica, Hospital San Agustín, Avilés, Asturias, España

^b Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Universidad de Oviedo, Oviedo, Asturias, España

Recibido el 3 de mayo de 2014; aceptado el 10 de julio de 2014

Disponible en Internet el 21 de agosto de 2014

PALABRAS CLAVE

Variación biológica;
Enfermedad
cardiovascular;
Enfermedad renal
crónica;
Valor de referencia
del cambio

Resumen

Introducción: Las enfermedades cardiovasculares constituyen una de las principales causas de morbimortalidad tanto en la población general como en pacientes con enfermedad renal crónica terminal (ERCT), siendo las dislipemias uno de los principales factores de riesgo asociados. Una correcta interpretación del perfil lipídico solo puede realizarse teniendo en cuenta su variación biológica. Se han estimado los datos de variación biológica de los lípidos y lipoproteínas séricas en individuos sanos y en pacientes con ERCT y, a partir de ellos, calculado el valor de referencia del cambio (VRC), el índice de individualidad y las especificaciones de calidad deseables.

Material y métodos: Se obtuvieron muestras de suero de 18 pacientes con ERCT, mensualmente durante un periodo de 6 meses, y de 11 sujetos aparentemente sanos, una vez por semana durante 5 semanas consecutivas. La estimación de los datos de BV se realizó mediante un análisis de la varianza (ANOVA).

Resultados: Las concentraciones de triglicéridos y colesterol VLDL eran significativamente mayores en pacientes con ERCT que en individuos sanos, mientras que la concentración de colesterol HDL era significativamente menor. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas en los componentes de variación biológica y, en consecuencia, las estimaciones del índice de individualidad, los VRC y las especificaciones de calidad analítica fueron semejantes.

Conclusiones: Los VRC derivados de individuos sanos son adecuados para el seguimiento de la dislipemia en pacientes con ERCT. Unos VRC asimétricos, consecuentes con la distribución no gaussiana de las concentraciones observadas en ambos grupos, permitirían evaluar de una forma más exacta la respuesta al tratamiento hipolipemiente en individuos dislipémicos.

© 2014 AEBM, AEFA y SEQC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rafael.venta@sespa.princast.es (R. Venta Obaya).

KEYWORDS

Biological variation;
Chronic renal
disease;
Cardiovascular
disease;
Reference value
change

Biological variation of serum lipids and lipoproteins in healthy individuals and in end-stage renal disease patients**Abstract**

Introduction: Cardiovascular diseases are a major cause of morbidity and mortality in both the general population and in patients with end stage renal disease (ESRD), with dyslipidemia being the one of the main associated risk factors. A correct interpretation of the lipid profile can only be made when the within- and between-subject biological variation is taken into account. In this study the biological variation data has been estimated for serum lipids and lipoproteins in healthy individuals and ESRD patients, and these data were then used to define the reference value change (RVC), the index of individuality, and the analytical goals.

Material and methods: Serum samples were collected from 18 ESRD patients in steady-state conditions, one per month during 6 months, and from 11 healthy volunteers at weekly intervals over 5 weeks. Biological variation data were derived using ANOVA.

Results: Triglycerides and VLDL cholesterol concentrations were significantly higher in ESRD patients than in healthy individuals, whereas HDL cholesterol concentration was significantly lower. However, no differences were observed in the biological variation data and, consequently, the derived RVCs, index of individuality and analytical goals were similar.

Conclusions: The use of the RVC derived from healthy individuals is appropriate in the monitoring of dyslipidemia in ESRD patients. Asymmetric RVC, according to the non-Gaussian distribution of serum concentrations in both groups, would enable the response to the hypolipemiant treatment in dyslipidemic individuals to be assessed more accurately.

© 2014 AEBM, AEFA y SEQC. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) constituyen una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en la sociedad occidental actual, suponiendo su prevención y tratamiento en torno al 15% del gasto sanitario total en España^{1,2}. Entre los principales factores de riesgo cardiovascular (FRCV), el tabaquismo, el sedentarismo, los inadecuados hábitos dietéticos, la hipertensión arterial y las dislipemias, se consideran FRCV modificables. A este respecto, la Organización Mundial de la Salud señala que estos FRCV son responsables del 80% de los casos de cardiopatía coronaria y de enfermedad cerebrovascular, y que su prevención podría reducir hasta en un 75% la mortalidad por ECV^{3,4}.

Las dislipemias, fundamentalmente la hipercolesterolemia, se consideran factores mayores o causales en el desarrollo de las ECV⁵, así como una de las dianas terapéuticas más sensibles a las medidas de prevención y control^{6,7}. Los resultados del Estudio sobre Nutrición y Riesgo Cardiovascular en España publicados en el 2012⁸, revelaron que el 50% de la población española presentaba una concentración de colesterol total sérico (CT) superior a 200 mg/dL, de los cuales un 45% tenía una concentración de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) superior a 130 mg/dL, no observándose diferencias importantes por sexo. Además, el 25% de los varones y el 26% de las mujeres tenían una concentración de colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) inferior a 40 y 50 mg/dL, respectivamente. Así mismo, el 23% de los varones y el 12% de las mujeres tenían una concentración de triglicéridos (TG) mayor o igual a 150 mg/dL.

Las principales guías internacionales sobre el Manejo de las Dislipemias y Prevención Cardiovascular⁹⁻¹¹, coinciden en

señalar como objetivo terapéutico fundamental la reducción de la concentración sérica de c-LDL, mientras que los niveles de c-HDL y TG son considerados como moduladores de riesgo, pero no objetivos terapéuticos *per se*. Una de las principales novedades incluida en la reciente actualización de la Guía Europea de Prevención Cardiovascular¹⁰ es la identificación de un grupo de pacientes de muy alto riesgo vascular, en el que, por primera vez, se incluyen los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) avanzada (estadios 4-5). A pesar del importante incremento en la morbilidad cardiovascular y en la prevalencia de FRCV descrito en pacientes con ERC terminal en diálisis (ERCT) en relación a la población general, tradicionalmente la ERC no se había considerado en las recomendaciones generales para el tratamiento de la dislipemia. Estas nuevas directrices se producen en consonancia con las recomendaciones de las guías internacionales del consorcio *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* para la Evaluación y Manejo de la ERC¹². Ambas guías sugieren que estos pacientes deberían ser objeto de un plan integral y sistematizado de reducción del riesgo que incluirá, entre otros, el control óptimo de la diabetes, la presión arterial y el perfil lipídico, siendo la meta terapéutica para el c-LDL una concentración ≤ 70 mg/dL^{10,12}.

En este contexto, una correcta interpretación del perfil lipídico será imprescindible para el adecuado diagnóstico y seguimiento de individuos con alto riesgo cardiovascular, tanto en la población general como en pacientes con ERCT, y esto solo podrá llevarse a cabo desde el conocimiento de la naturaleza de la variación biológica (VB) de los lípidos y las lipoproteínas séricas. La VB se define como una fluctuación aleatoria inherente a la concentración sérica de un analito debida a un equilibrio entre el recambio metabólico y la

regulación homeostática, pudiendo distinguirse dos componentes: la VB intraindividual y la VB interindividual. La VB intraindividual se define como una fluctuación aleatoria alrededor de un punto de ajuste homeostático, mientras que la VB intraindividual se define como la diferencia entre los puntos de ajuste homeostáticos de los individuos^{13,14}. Estos datos de VB han sido utilizados con diversos propósitos, entre los que se encuentran la evaluación de la utilidad de los valores de referencia poblacionales a través del índice de individualidad (Π)^{13,14}, la obtención de las especificaciones de calidad analítica¹⁵ y la estimación del valor de referencia del cambio (VRC), el cual proporciona información sobre cuál es el cambio mínimo necesario para que las diferencias entre dos resultados consecutivos de un individuo sean consideradas clínicamente significativas¹⁶. El VRC estimado a partir de individuos sanos se emplea de forma habitual en el seguimiento de pacientes con patologías crónicas, si bien, la patología subyacente puede alterar tanto del punto de ajuste homeostático de un analito como la variación en torno a ese punto, por lo que su empleo podría no ser apropiado¹⁷. Por ello, en los últimos años se han publicado un número creciente de estudios sobre VB para marcadores bioquímicos en diversas condiciones patológicas, como por ejemplo, en pacientes trasplantados renales para la detección precoz de rechazo¹⁸.

La naturaleza de la variación biológica del CT, c-HDL y TG ha sido ampliamente estudiada en individuos sanos, encontrándose en las bases de datos internacionales de variación biológica¹⁹. Sin embargo, y a pesar de su relevancia en la valoración del riesgo cardiovascular, la bibliografía disponible para el c-LDL y el colesterol ligado a lipoproteínas de muy baja densidad (c-VLDL) es escasa e incompleta en individuos sanos y, hasta la fecha, inexistente en pacientes con ERCT.

El objetivo de este estudio ha sido establecer los datos de VB para el c-LDL y el resto de magnitudes del perfil lipídico tanto en individuos sanos como en pacientes con ERCT y, a partir de estos, calcular el VRC, el Π y las especificaciones de calidad deseables.

Material y métodos

Sujetos y muestras

Para la estimación de los datos de VB de las magnitudes del perfil lipídico en ERCT se seleccionaron 20 pacientes (11 mujeres y 9 hombres; rango de edad: 31-75 años) incluidos en el programa de hemodiálisis (HD) del Servicio de Nefrología del Hospital San Agustín (Avilés, Asturias, España). Los criterios de inclusión en el estudio fueron: edad < 75 años, ausencia en la historia clínica de eventos cardiovasculares y tratamientos hipolipemiantes, sin ingresos hospitalarios durante la duración del estudio o en los 3 meses previos, variaciones no significativas en los parámetros bioquímicos empleados en su seguimiento durante el mismo periodo y un peso seco estable. Durante el periodo de seguimiento, dos pacientes fueron hospitalizados debido a neumonía y fiebre de origen desconocido, por lo que fueron eliminados del estudio. Las principales características basales prediálisis de los 18 sujetos restantes (11 mujeres y 7 hombres; rango de edad 31-75 años) se muestran en la [tabla 1](#).

Tabla 1 Características prediálisis de los pacientes con enfermedad renal crónica terminal

<i>Rango de edad, años</i>	31-75
<i>Mujeres, %</i>	61
<i>Etiología de la ERCT</i>	
Nefropatía diabética, %	28
Riñón poliquístico, %	22
Glomerulonefritis primaria, %	5,5
Nefrosclerosis, %	5,5
Otras enfermedades renales, %	17
Indeterminada, %	22
<i>Hipertensión, %</i>	38
<i>IMC^a, kg/m²</i>	26 (19-32)
<i>Hemoglobina^a, mmol/L</i>	7,5 (7,4-9,5)
<i>Creatinina sérica^a, mg/dL</i>	8,9 (5,3-10,9)
<i>Proteína C reactiva sérica^a, mg/dL</i>	0,6 (0,1-3,0)

ERCT: enfermedad renal crónica terminal; IMC: índice de masa corporal.

^a Los datos se muestran como mediana (rango).

Con fines comparativos, muestras procedentes de 11 individuos aparentemente sanos (8 mujeres y 3 hombres; rango de edad 21-50 años), reclutados para un estudio previo sobre VB, congeladas a -80 °C, fueron empleadas también en la estimación de los datos de VB de los lípidos y las lipoproteínas séricas. Ninguno de estos sujetos tenía antecedentes de enfermedad cardiovascular, enfermedad renal o dislipemia, no recibían terapia hipolipemiente y todos ellos mantuvieron su estilo de vida habitual durante el periodo de estudio.

El proceso de extracción y manejo de las muestras fue estandarizado siguiendo un estricto protocolo para minimizar la variación preanalítica. Todas las muestras, procedentes tanto de pacientes con ERCT como de individuos sanos, fueron extraídas en condiciones de ayuno, a la misma hora del día (8.30-10.00), mediante técnicas de venipuntura convencional, utilizando tubos de recolección al vacío (Vacuette, Greiner Bio-one, Madrid, España) y evitando en lo posible la estasis venosa. Las muestras procedentes de los pacientes con ERCT fueron extraídas de forma mensual en condiciones prediálisis, obteniéndose una media de 5 muestras por paciente durante un periodo de seguimiento de 6 meses. Las muestras de los individuos sanos fueron tomadas una vez por semana a lo largo de 5 semanas consecutivas. Una vez extraídas, todas las muestras de suero, procedentes tanto de pacientes con ERCT como de individuos sanos, se dejaron coagular a temperatura ambiente durante 30 minutos, se centrifugaron a 3.500 g durante 10 minutos, se alicuotaron y se almacenaron a -80 °C durante un máximo de 11 meses antes de su análisis.

El diseño y la ejecución del estudio fue claramente explicado a todos los participantes, obteniéndose su consentimiento informado.

Análisis de las muestras

Las determinaciones de CT, c-LDL, c-HDL y TG se realizaron por métodos enzimáticos colorimétricos en un Cobas 711 (Roche Diagnostic, Barcelona, España). El método empleado para la determinación directa de c-LDL permite su medición selectiva mediante la combinación de la solubilización

micelar de c-LDL por un detergente no iónico y la interacción de un compuesto carbohidratado con las lipoproteínas c-VLDL y quilomicrones. Todos los métodos empleados cumplen con los requisitos del *National Institute of Health* y del *National Cholesterol Education Program* (NCEP) en lo relativo a precisión y exactitud. Para comprobar el adecuado rendimiento de los métodos de medida, previamente al análisis de las muestras se procesaron los dos niveles de control de calidad empleados de forma rutinaria en nuestro laboratorio. Así mismo, los métodos se evalúan de forma regular mediante la participación en programas externos de evaluación de la calidad (SEQC, EQAS).

La concentración de c-LDL fue calculada también mediante la fórmula de Friedwald ($c\text{-LDL} = CT - c\text{-HDL} - TG/5$), empleándose para su estimación únicamente las muestras de los sujetos que presentaban una concentración de $TG < 200 \text{ mg/dL}$ ($2,3 \text{ mmol/L}$) (11 sujetos sanos y 13 pacientes con ERCT). La concentración de c-VLDL se calculó mediante la fórmula: $c\text{-VLDL} = CT - c\text{-LDLm} - c\text{-HDL}$.

Antes de su análisis, las muestras fueron descongeladas a temperatura ambiente y agitadas durante 30 segundos para asegurar su homogeneidad. Las muestras de los individuos sanos por una parte, y de los pacientes con ERCT por otra, fueron analizadas por duplicado aleatorizado en una misma serie analítica, eliminándose de esta forma la variación analítica interserie. Para minimizar la variación preanalítica, todo el proceso fue realizado en un mismo instrumento, por un mismo operador y empleando el mismo lote de reactivos y calibradores.

Estudio estadístico

El estudio estadístico de los datos se realizó con el programa SPSS (V15.0). El test de Levene fue empleado para confirmar la homogeneidad de las varianzas. La distribución de las variables se estudió mediante la prueba de Shapiro-Wilk, observándose que todos los lípidos y lipoproteínas séricas mostraban una distribución no gaussiana, tanto en individuos sanos como en pacientes con ERCT. La comparación de medianas se realizó mediante el test de Mann-Whitney, considerándose como estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$. Los test de Cochran y Reed se emplearon en la identificación de valores aberrantes en los datos de cada sujeto (intrasujeto) y en el conjunto de datos de todos los sujetos (intersujeto), respectivamente.

Si bien el conjunto de datos obtenidos para los lípidos y lipoproteínas séricas no seguían una distribución normal, los datos individuales de cada sujeto presentaban una distribución gaussiana. En este supuesto, Fraser y Harris¹⁴ desaconsejan la transformación logarítmica de los datos para el cálculo de los componentes de VB. Por tanto, tras la eliminación de valores aberrantes, la estimación de los datos de VB se realizó de acuerdo al método publicado por Fraser y Harris^{13,14}.

La varianza analítica (SD_A^2) fue calculada a partir de las diferencias entre los duplicados muestrales, de acuerdo con la siguiente fórmula: $SD_A^2 = \sum d^2 / 2N$, donde d es la diferencia entre duplicados y N es el número de duplicados. Se aplicó un análisis de la varianza (ANOVA) para dividir la varianza total de cada uno de los lípidos estudiados en dos componentes: varianza interindividual (SD_G^2) y varianza

total intraindividual o varianza residual (SD_{Ti}^2). La SD_{Ti}^2 incluye tanto la variación analítica como la biológica intraindividual, por lo que la varianza intraindividual se obtuvo tras sustraer el componente analítico mediante la siguiente fórmula: $SD_i^2 = SD_{Ti}^2 - SD_A^2$. Los componentes de VB intra e interindividual se expresaron como porcentaje relativo a la media homeostática de cada individuo (coeficiente de variación intraindividual; CV_i) y a la media global de todos los sujetos (coeficiente de variación interindividual; CV_G), respectivamente. Los intervalos de confianza al 95% para los CV se calcularon de acuerdo a la fórmula publicada por Miller²⁰.

Los datos de VB obtenidos para los lípidos y las lipoproteínas séricas tanto en individuos sanos como en pacientes con ERCT, fueron empleados en la estimación de las especificaciones de calidad deseables para la imprecisión (I) [$I = 0,5CV_i$], el sesgo (B) [$B = 0,25 \times [CV_i + CV_G]^{1/2}$] y el error total (ET) [$ET = 1,65I + B$], así como para el cálculo del Π [$\Pi = CV_i / CV_G$] y el VRC para una probabilidad del 95% ($VRC = 2^{1/2} \times 1,96 \times [CV_A^2 + CV_i^2]^{1/2}$). Al presentar los datos una distribución ligeramente sesgada, el VRC se evaluó también mediante un método logarítmico descrito por primera vez en las ecuaciones formuladas por Fokkema et al²¹, en las que se emplea el coeficiente de variación total (CV_{Ti}) de los datos sin transformar para calcular el parámetro σ de la distribución logarítmica. Este método proporciona un VRC para los incrementos ($VRC_{pos} = [\exp\{1,96 \times 2^{1/2} \times \sigma\} - 1] \times 100$) y otro para los decrementos ($VRC_{neg} = [\exp\{1,96 \times 2^{1/2} \times \sigma\} - 1] \times 100$).

Resultados

La [tabla 2](#) recoge los componentes de VB (CV_i , CV_G) obtenidos para cada una de las magnitudes estudiadas, tanto en individuos sanos como en pacientes con ERCT, así como el Π , los VRC y las especificaciones de calidad deseables derivadas de estos datos de VB. Así mismo, en la [tabla 2](#) se muestran la mediana y el rango, el coeficiente de variación analítica intraensayo (CV_A) y el número de datos disponible tras la eliminación de outliers. El porcentaje de datos eliminado fue inferior al 2%, distribuyéndose uniformemente entre los sujetos.

La mediana de la concentración sérica de TG (123 mg/dL [$1,4 \text{ mmol/L}$]) y c-VLDL ($24,6 \text{ mg/dL}$ [$0,6 \text{ mmol/L}$]) observada en pacientes con ERCT fue significativamente superior a la observada en individuos sanos ($71,5 \text{ mg/dL}$ [$0,8 \text{ mmol/L}$]; $14,3 \text{ mg/dL}$ [$0,4 \text{ mmol/L}$]), mientras que la concentración de c-HDL fue significativamente inferior ($44,1 \text{ mg/dL}$ [$1,1 \text{ mmol/L}$] en pacientes con ERCT; $61,7 \text{ mg/dL}$ [$1,6 \text{ mmol/L}$] en individuos sanos). Sin embargo, de acuerdo con los IC 95%, no se observan diferencias significativas en los componentes de VB (CV_i y CV_G) y, en consecuencia, la estimación del Π , los VRC y las especificaciones de calidad son semejantes en individuos sanos y pacientes con ERCT. Como era de esperar, los VRC asimétricos (positivo y negativo) calculados a partir del método logarítmico muestran valores consistentes con el VRC obtenido a partir del enfoque tradicional, tanto en individuos sanos como en pacientes con ERCT.

Para evaluar el potencial efecto del tiempo en tratamiento de HD sobre la concentración de los lípidos y las lipoproteínas séricas, la cohorte de pacientes con ERCT se

Tabla 2 Datos de variación biológica y parámetros derivados obtenidos para los lípidos y las lipoproteínas séricas en individuos sanos y pacientes con enfermedad renal crónica terminal

	Individuos sanos					
	TG	CT	c-HDL	c-LDL	c-LDLc	c-VLDL
N	48	54	54	53	48	48
Mediana (IQR), mg/dl	72(48)*	191(28)	62(26)*	106(32)	105(24)	14(10)*
Rango, mg/dL	39-137	156-276	37-96	77-178	77-141	8-32
Mediana (IQR), mmol/L	0,8(0,5)*	4,9(0,7)	1,6(0,7)*	2,7(0,8)	2,7(0,6)	0,4(0,3)*
Rango, mmol/L	0,4-1,6	4,0-7,1	1,0-2,5	2,0-4,6	2,0-3,7	0,2-0,8
CV _A , %	1,8	1,5	1,4	1,4	2,5	1,8
CV _I (IC 95%)	24,7 (19,4-30,0)	5,4 (4,4-6,4)	9,4 (7,6-11,2)	7,3 (5,9-8,8)	7,0 (5,6-8,5)	29,3 (22,9-35,8)
CV _G (IC 95%)	58,4 (43,1-73,7)	28,9 (22,9-34,8)	51,4 (39,3-63,5)	43,2 (33,4-52,9)	33,4 (25,9-40,9)	61,0 (44,7-77,2)
II	0,42	0,19	0,18	0,17	0,21	0,48
VRC, %	68,8	15,5	26,3	20,7	20,7	81,5
VRC _{pos} , %	106,2	20,9	34,8	27,4	30,0	132,3
VRC _{neg} , %	-51,5	-17,3	-25,8	-21,5	-23,1	-56,9
I%	12,4	2,7	4,7	3,7	3,5	14,7
B, %	15,9	7,3	13,1	11,0	8,5	17,0
TE, %	36,3	11,8	20,8	17,0	14,3	41,1
	Pacientes con ERCT					
	TG	CT	c-HDL	c-LDL	c-LDLc	c-VLDL
N	98	97	98	98	73	97
Mediana (IQR), mg/dl	123(94)*	176(84)	44(15)*	108(74)	100(43)	25(25)*
Rango, mg/dL	34-414	116-334	21-74	55-212	55-195	7-83
Mediana (IQR), mmol/L	1,4(1,1)*	4,6(2,2)	1,1(0,4)*	2,8(1,9)	2,6(1,1)	0,6(0,6)*
Rango, mmol/L	0,4-4,7	3,0-8,7	0,5-1,9	1,4-5,5	1,4-5,1	0,2-2,1
CV _A , %	2,5	1,1	2,6	1,9	2,1	3,4
CV _I (IC 95%)	20,3 (17,3-23,2)	7,0 (6,0-7,9)	11,4 (9,8-13,1)	9,8 (8,4-11,2)	11,9 (9,9-13,9)	26,7 (22,6-30,7)
CV _G (IC 95%)	74,2 (59,1-89,4)	39,6 (33,2-45,9)	51,56 (42,6-60,5)	53,6 (44,1-63,0)	74,2 (56,7-91,8)	72,3 (57,7-86,9)
II	0,27	0,18	0,22	0,18	0,16	0,37
VRC, %	56,6	19,5	32,5	27,7	33,5	74,5
VRC _{pos} , %	85,7	25,0	47,2	38,2	47,0	125,3
VRC _{neg} , %	-46,2	-20,0	-32,1	-27,6	-32,0	-55,6
I%	10,1	3,5	5,7	4,7	5,6	13,3
B, %	19,2	10,0	13,2	13,6	18,8	19,2
TE, %	36,0	15,8	22,7	21,7	28,6	41,3

B: especificaciones de la calidad deseables para el error sistemático (sesgo); c-HDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; c-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; c-LDLc: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad calculado mediante la fórmula de Friedwald ($c\text{-LDLc} = CT - c\text{-HDL} - [TG/5]$); CT: colesterol total; CV_A: coeficiente de variación analítico intraserie; CV_I: coeficiente de variación intraindividual; CV_G: coeficiente de variación interindividual; c-VLDL: colesterol ligado a lipoproteínas de muy baja densidad estimadas mediante la fórmula [$c\text{-VLDL} = CT - c\text{-LDL} - c\text{-HDL}$]; II: especificaciones de la calidad deseables para la imprecisión; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; II: índice de individualidad; N: número de datos disponible tras la exclusión de valores aberrantes; (IQR): rango intercuartílico; TE: especificaciones de la calidad deseables para el error total; TG: triglicéridos; VRC: valor de referencia del cambio bidireccional ($Z = 1,96$, 95% de probabilidad); VRC_{neg}: valor de referencia del cambio descendente (negativo) obtenido mediante aproximación logarítmica; VRC_{pos}: valor de referencia del cambio ascendente (positivo) obtenido mediante aproximación logarítmica.

*Diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) según el test de Mann-Whitney

dividió en dos grupos. En el primer grupo se incluyeron aquellos pacientes con un tiempo en HD inferior a un año (grupo 1: 8 mujeres, un hombre; rango de edad: 31-75 años), mientras que en el segundo grupo se incluyeron aquellos en tratamiento de HD desde hacía más de un año (grupo 2: 3 mujeres, 6 hombres; rango de edad: 34-75 años). La [tabla 3](#) recoge los valores de las medianas (IQR), el rango y los componentes de VB obtenidos en ambos grupos para cada uno de los parámetros estudiados. La comparación de las medianas de los dos grupos mostró un decremento estadísticamente significativo

en la concentración de CT y c-HDL en función del tiempo en tratamiento de HD ($p < 0,05$). Por contra, no se observaron diferencias en los datos de VB obtenidos en ambos grupos.

Discusión

Las ECV constituyen la principal causa de mortalidad y morbilidad en los países desarrollados, considerándose un problema de salud de primer orden. En el caso de pacientes

Tabla 3 Efecto del tiempo en hemodiálisis en la concentración de lípidos y lipoproteínas séricas y en los datos de variación biológica

	Tiempo en programa de HD <1 año					
	TG	CT	c-HDL	c-LDL	c-LDLc	c-VLDL
Nº	50	50	50	50	33	50
Mediana (IQR), mg/dl	119(87)	197(97)*	48(13)*	122(86)	90(47)	23(27)
Rango, mg/dL	47-339	116-334	24-74	58-212	58-167	9-68
Mediana (IQR), mmol/L	1,4(1,0)	5,1(2,5)	1,2(0,3)	3,2(2,2)	2,3(1,2)	0,6(0,7)
Rango, mmol/L	0,5-3,9	3,0-8,7	0,6-1,9	1,5-5,5	1,5-4,3	0,2-1,8
CV _i %(IC95%)	18,2 (15,6-20,9)	8,93 (7,7-10,2)	15,9 (12,6-19,1)	10,6 (9,1-12,1)	11,4 (8,6-14,3)	22,8 (19,4-26,2)
CV _G %(IC95%)	76,9 (60,9-92,9)	50,4 (41,7-59,1)	46,3 (35,3-57,2)	77,6 (61,4-93,4)	72,1 (46,9-97,4)	85,0 (66,2-99,7)
	Tiempo en programa de HD >1 año					
	TG	CT	c-HDL	c-LDL	c-LDLc	c-VLDL
Nº	48	48	48	48	40	48
Mediana (IQR), mg/dl	137,5(96)	166,0(81)*	40(15)*	99,3(50)	95(44)	27,5(19)
Rango, mg/dL	34-414	126-286	21-62	55-195	55-195	7-83
Mediana (IQR), mmol/L	1,6(1,1)	4,3(2,1)	1,0(0,4)	2,6(1,3)	2,5(1,1)	0,7(0,5)
Rango, mmol/L	0,4-4,7	3,3-7,4	0,5-1,6	1,4-5,1	1,4-5,1	0,2-2,1
CV _i %(IC95%)	22,2 (18,9-25,5)	8,3 (7,1-9,5)	14,4 (11,5-17,4)	11,1 (9,5-12,7)	12,3 (9,5-15,1)	23,0 (19,6-26,5)
CV _G %(IC95%)	86,2 (67,1-95,3)	55,7 (45,8-65,7)	53,5 (40,0-67,1)	79,4 (62,6-96,2)	78,9 (52,7-99,5)	80,9 (63,5-98,3)

c-HDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad; c-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; c-LDLc: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad calculado mediante la fórmula de Friedwald ($c\text{-LDLc} = CT - c\text{-HDL} - [TG/5]$); CV_G: coeficiente de variación interindividual; CV_i: coeficiente de variación intraindividual; c-VLDL: colesterol ligado a lipoproteínas de muy baja densidad estimadas mediante la fórmula [$c\text{-VLDL} = CT - c\text{-LDL} - c\text{-HDL}$]; CT: colesterol total; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; N: número de datos disponible tras la exclusión de valores aberrantes; (IQR): rango intercuartílico; TG: triglicéridos.

* Diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) según el test de Mann-Whitney.

con ERCT este problema es aún más acuciante ya que la tasa de mortalidad cardiovascular es entre 10 y 20 veces superior a la de la población general²². Una correcta interpretación del perfil lipídico, tanto en la población general como en pacientes con ERCT, es clave para la correcta identificación y seguimiento de individuos de alto riesgo. El VRC, obtenido a partir de los datos de VB, ha mostrado ser una herramienta altamente eficaz en la interpretación de la significación clínica de los cambios en las magnitudes bioquímicas de un individuo^{13,16}. Sin embargo, el uso de VRC estimados a partir de los datos de VB obtenidos en individuos sanos puede no ser apropiado para el seguimiento de pacientes con patologías crónicas, ya que la enfermedad puede alterar la naturaleza de la VB de la magnitud estudiada. En este estudio hemos generado datos de VB para el c-LDL y el resto de magnitudes del perfil lipídico tanto en individuos sanos como en pacientes con ERCT y, a partir de ellos, hemos calculado los VRC y el resto de parámetros derivados.

La mediana de la concentración de c-LDL observada en individuos sanos se encontraba ligeramente por encima del valor considerado como óptimo por la guía NCEP ATP III¹¹ para la prevención de ECV, si bien los valores encontrados para CT y c-HDL podían considerarse óptimos para individuos sin otros FRCV asociados. Las concentraciones de TG y c-VLDL observadas en pacientes con ERCT fueron significativamente superiores a las observadas en individuos sanos, mientras que la concentración de CT fue inferior, si bien esta diferencia no alcanzaba significación estadística. Estos hallazgos concuerdan con los estudios publicados sobre dislipemia en pacientes con ERCT, en los que la HD generalmente

se asocia con concentraciones de CT y c-LDL normales o bajas, atribuidas a la malnutrición asociada a la diálisis, e hipertrigliceridemia, probablemente debida a una acumulación de lipoproteínas ricas en TG, como el c-VLDL²³. Así mismo, nuestro estudio muestra que un mayor periodo en el programa de HD parece estar relacionado con una disminución en la concentración de CT y c-HDL, posiblemente debido a un mayor deterioro en el estado nutricional²⁴.

A pesar de las diferencias en las concentraciones de los lípidos y las lipoproteínas séricas, no se observaron diferencias significativas en los componentes de VB obtenidos en los pacientes con ERCT y los individuos sanos. Los CV_i obtenidos para CT, c-HDL y c-LDL fueron significativamente menores a los encontrados para TG y c-VLDL. Estas diferencias parecen indicar la presencia de unos mecanismos de regulación homeostática menos estrictos, por lo que las concentraciones de TG y c-VLDL estarían más influenciadas por variaciones fisiológicas o dietéticas. El CV_i obtenido para el c-LDL directo es similar tanto al obtenido como al publicado para el c-LDL calculado mediante la fórmula de Friedewald. Esta similitud puede ser explicada por el hecho de que la mayoría de los sujetos estudiados (11 sujetos sanos, 13 pacientes con ERCT) presentaban una concentración de TG inferior a 200 mg/dL, valor a partir del cual la fórmula de Friedewald pierde validez²⁵. Por otra parte, este hecho nos ha impedido estimar los componentes de VB para el colesterol no-HDL, parámetro considerado como segundo objetivo terapéutico por las principales Guías de Práctica Clínica^{10,11}. Por tanto, serían necesarios estudios adicionales en los que se incluyeran sujetos con concentraciones

séricas de TG superiores a 200 mg/mL, tanto para confirmar la transferibilidad de los CV_I obtenidos para el c-LDL por ambos métodos como para estimar los datos de VB para el colesterol no-HDL.

La comparación de los valores absolutos de los datos de VB publicados en las bases de datos internacionales¹⁹ para lípidos y lipoproteínas séricas con los IC 95% de los CV_I y CV_G obtenidos en nuestro estudio, tanto para individuos sanos como para pacientes con ERCT, muestra que los CV_I son equivalentes a los publicados, mientras que los CV_G observados son significativamente mayores. La estimación de los CV_G, a diferencia de la de los CV_I, es independiente del número de réplicas analizadas o del número de muestras obtenidas por individuo²⁶, por lo que las diferencias encontradas para los CV_G podrían ser atribuidas al relativamente bajo número de individuos incluidos en este estudio.

Los resultados obtenidos para el II muestran que los lípidos y las lipoproteínas séricas estudiados presentan una fuerte individualidad^{13,14}, lo que pone de manifiesto la escasa utilidad de los valores de referencia poblacionales en la interpretación del perfil lipídico, y apoya las recomendaciones internacionales sobre el empleo de valores discriminantes fijos para el diagnóstico de hiperlipemia¹⁰⁻¹². Al no encontrarse diferencias en los datos de VB, los VRC obtenidos en individuos sanos podrían ser aplicados en el seguimiento del perfil lipídico de los pacientes con ERCT. Estos resultados concuerdan con los datos de la bibliografía, en la que la mayoría de las magnitudes estudiadas presentan valores de CV_I similares en estados patológicos y en individuos sanos, con la excepción de algunos marcadores bioquímicos específicos de órgano como, por ejemplo, la creatinina en pacientes trasplantados renales^{17,18}. Por otra parte, el empleo de los VRC asimétricos permitiría evaluar de una forma más precisa la respuesta al tratamiento de los pacientes con dislipemia, tanto en la población general como en pacientes con ERCT. Para el c-LDL, objetivo terapéutico clave en la prevención y seguimiento de las dislipemias⁵⁻⁷, una adecuada adhesión al tratamiento hipolipemiante se pondría de manifiesto con una reducción en su concentración sérica de, al menos, un 21,5%. En pacientes con ERCT, debido a su característico perfil lipídico²³, pueden cobrar especial importancia los VRC asimétricos para TG y c-VLDL.

Por último, el consenso europeo establece que las mejores especificaciones de calidad para un laboratorio clínico son aquellas obtenidas a partir de los datos de VB¹⁵. A consecuencia de los bajos CV_I obtenidos para CT, c-HDL y c-LDL, las especificaciones de calidad deseables derivadas para la imprecisión son relativamente estrictas ($i=2,7, 4,7$ y $3,7\%$, respectivamente), si bien estas especificaciones son habitualmente alcanzables en nuestro laboratorio. Por contra, las especificaciones de calidad para la imprecisión obtenidas para TG y c-VLDL son considerablemente más permisibles ($i=12,4$ y $14,7\%$, respectivamente), por lo que para estas magnitudes el objetivo para la imprecisión debería ser el cumplimiento de las especificaciones óptimas ($i[0,25CV_I]=6,2$ y $7,3\%$, respectivamente). Por otra parte, debido a los relativamente elevados CV_G obtenidos, las especificaciones de calidad deseables derivadas para B y ET son superiores a las publicadas para los lípidos y lipoproteínas séricas¹⁹. Para la implantación del tratamiento de las dislipemias se utilizan valores discriminantes fijos por lo que el

empleo de estos ET podría conllevar una deficitaria aplicación del mismo. Por lo tanto, para el B y el ET, son necesarias unas metas analíticas más estrictas, como las recomendadas por la NCEP¹¹. En conclusión, hemos obtenido los datos de VB para las magnitudes habituales del perfil lipídico, tanto en individuos sanos como en pacientes con ERCT. Los lípidos y lipoproteínas séricas presentan una fuerte individualidad, lo que pone de manifiesto la escasa utilidad de los valores de referencia poblacionales, recomendándose su comparación con resultados previos del propio paciente a través del VRC. No se han encontrado diferencias significativas en los datos de VB generados para los individuos sanos y para los pacientes con ERCT, por lo que el empleo de los VRC derivados de individuos sanos es adecuado para la identificación y control de las dislipemias en este grupo de pacientes. A este respecto, el uso de los VRC asimétricos permitiría evaluar de una forma más exacta la respuesta al tratamiento hipolipemiante en los individuos dislipémicos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Banegas JR. Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares en España: importancia de la dislipemia. *Nefrología Sup Ext.* 2013;4:4-8.
2. Villar AF, Banegas JR, Donado J, Rodríguez AF. Las enfermedades y sus factores de riesgo en España: hechos y cifras. Madrid: Informe SEA [citado 2 Abr 2014]. Disponible en: http://www.searteriosclerosis.org/resources/archivosbd/clinica_investigacion/4d34a5f3ab9cb226e076bb3b11abf587.pdf
3. Organización Mundial de la Salud. Enfermedades cardiovasculares 2013 [citado 4 Abril 2014]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/es/>
4. Nishida C, Uauy R, Kumanyika S, Shetty P. The Joint WHO/FAO Expert Consultation on diet, nutrition and the prevention of chronic diseases: process, product and policy implications. *Public Health Nutrition.* 2003;7:245-50.
5. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S, Fuster V. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation.* 1999;100:1281-92.
6. Mills EJ, Rachlis B, Wu P, Devereaux PJ, Arora P, Perri D. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network meta-analysis involving more than 65,000 patients. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:1769-81.
7. Briel M, Nordmann AJ, Bucher HC. Statin therapy for pre-vention and treatment of acute and chronic cardiovascular disease: update on recent trials and metaanalyses. *Curr Opin Lipidol.* 2005;16:601-5.
8. Guallar-Castillón P, Gil-Montero M, León-Muñoz LM, Graciani A, Bayán-Bravo A, Taboada JM, et al. Magnitude and management of hypercholesterolemia in the adult population of Spain, 2008-2010: The ENRICA study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2012;65:551-8.
9. Catapano AL, Reiner Z, de Backer G, Graham I, Taskinen M-R, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis.* 2011;217:3-46.

10. Perk J, de Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Atherosclerosis*. 2012;223:1–68.
11. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on the Detection, Evaluation and Treatment of High Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel, III). *JAMA*. 2001;285:2486–97.
12. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO), CKD., Work, Group., KDIGO., 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney, disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3:1–150.
13. Fraser CG, Harris EK. Generation and application of data on biological variation in clinical chemistry. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 1989;27:409–37.
14. Fraser CG. Biological variation: from principles to practice. Washington DC: AACC Press; 2001.
15. Fraser CG, Hyltoft Petersen P. Analytical performance characteristics should be judged against objective quality specifications. *Clin Chem*. 1999;45:321–3.
16. Ricos C, Cava F, García-Lario JV, Hernández A, Iglesias N, Jimenez CV, et al. The reference change value a proposal to interpret laboratory reports in serial testing based on biological variation. *Scand J Clin Lab Invest*. 2004;64:175–84.
17. Ricos C, Iglesias N, García-Lario JV, Simón M, Cava F, Hernández A, et al. Within-subjects biological variation in disease: collates data and clinical consequences. *Ann Clin Biochem*. 2007;44:343–52.
18. Biosca C, Ricos C, Lauzurica R, Galimany R, Hyltoft Petersen P. Reference change value concept combining two delta values to predict crises in renal posttransplantation. *Clin Chem*. 2001;47:2146–8.
19. Ricós C, Alvarez V, Cava F, García-Lario JV, Hernandez A, Jimenez CV, et al. Current databases on biological variation: pros, cons and progress. *Scand J Clin Lab Invest*. 1999;59:491–500.
20. Miller EG. Asymptotic test statistics for coefficient of variation. *Comm Stat Theory & Methods*. 1991;20:3351–63.
21. Fokkema MR, Herrmann Z, Muskiet FA, Moecks J. Reference change values for brain natriuretic peptides revisited. *Clin Chem*. 2006;52:1602–3.
22. Levey AS, Beto JA, Coronado BE, Eknoyan G, Foley RN, Kasiske BL, et al. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: what do we know? What do we need to learn, Where do we go from here? *Am J Kidney Dis*. 1998;32:853–906.
23. Attman PO, Alaupovic P. Lipid and apolipoprotein profiles of uremic dyslipoproteinemia-Relation to renal function and dialysis. *Nephron*. 1991;57:401–10.
24. Kaizu Y, Ohkawa S, Odamaki M. Association between inflammatory mediators and muscle mass in long-term hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2003;42:286–94.
25. Valcárcel G, García MT, Cruz E, Gacimartín MV, Venta R, García C. Límites de decisión para el uso combinado del cLDL calculado y su determinación directa. *Química Clínica*. 2005;24:366–9.
26. Roraas T, Petersen P, Sandberg S. Confidence intervals and power calculations for within-person biological variation: effect of analytical imprecision, number of replicates, number of samples, and number of individuals. *Clin Chem*. 2012;58:1306–13.