Concordancia entre la medición directa y el valor estimado de colesterol de LDL en pacientes ambulatorios

Concordance between direct measurement and estimated LDL cholesterol in outpatients

Concordância entre medição direta e colesterol LDL estimado em pacientes ambulatoriais

Italo Moisés Saldaña Orejón[1a,b], Miguel Angel Benites Ricra[2]

[1] Magister en Docencia Universitaria.
[2] Estudiante de pregrado de Tecnología Médica.
[a] Docente e investigador de la Universidad Norbert Wiener, Facultad de Ciencias de la Salud, Escuela Profesional de Tecnología Médica.
[b] Tecnólogo Médico - Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins Departamento de Patología Clínica - Servicio de Bioquímica. Lima - Perú

Institución donde se realizó el trabajo:
Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana
Incorporada al Chemical Abstract Service.
Código bibliográfico: ABCLDL.
ISSN 0325-2957 (impresa)
ISSN 1851-6114 (en línea)
ISSN 1852-396X (CD-ROM)

Resumen

Los laboratorios clínicos estiman la concentración del colesterol asociado a la lipoproteína de baja densidad (cLDL) mediante la ecuación de Friedewald; sin embargo, ésta presenta una notable desviación cuando la concentración sérica de triglicéridos se encuentra elevada. Se compararon 4.644 resultados de cLDL valorados en el laboratorio central del Hospital Edgardo Rebagliati Martins (Lima-Perú), mediante el ensayo directo homogéneo, con los valores estimados por las ecuaciones de Friedewald, Anandaraja, Chen, Vujovic, Córdova y de regresión múltiple. Además, se estratificaron los resultados en 5 grupos en función de las concentraciones de triglicéridos para determinar la influencia que ejerce el nivel de triglicéridos sobre dichas ecuaciones. En el total de las estimaciones, las ecuaciones de regresión y Vujovic mostraron los menores sesgos de -3,00 y -2,90 mg/dL, respectivamente. Asimismo, ambas ecuaciones presentaron un grado de acuerdo sustancial con la determinación directa y un menor error sistemático en los tres niveles de decisión clínica para el cLDL; sin embargo, la ecuación de regresión presentó una mejor *performance* para estimar el cLDL en concentraciones de triglicéridos ≥401 mg/dL. Se concluye que la ecuación de regresión presenta bajo error analítico, además de mostrar una buena concordancia con el método directo, incluso a concentraciones altas de triglicéridos.

Palabras clave: colesterol asociado lipoproteínas de baja densidad * fórmula de Friedewald * método directo homogéneo

Abstract

Clinical laboratories estimate the concentration of low-density lipoprotein cholesterol (LDLc) associated with the Friedewald equation, but the latter shows a significant deviation when the serum triglyceride concentration is elevated. A total of 4644 LDLc values assessed at the central laboratory of the Edgardo Rebagliati Martins Lima-Perú Hospital were compared by means of the homogeneous direct assay with the values estimated by the Friedewald,

Anandaraja, Chen, Vujovic, Córdova and multiple regression equations. Besides, the results were stratified into 5 groups based on triglyceride concentrations to determine the influence exerted by the triglyceride level on these equations. In the total of the estimates, the regression equations and Vujovic showed the lowest biases of -3.00 and -2.90 mg/dL respectively. Likewise, both equations presented a degree of substantial agreement with the direct determination and a smaller systematic error in the three levels of clinical decision for LDLc. However, the regression equation showed a better performance for estimating LDLc at triglyceride concentrations ≥401 mg/dL. It is concludeasdasdd that the regression equation presents low analytical error, besides showing a good concordance with the direct method even at high triglyceride concentrations.

Keywords: Low density lipoprotein cholesterol * linear regression equation * Friedewald formula * direct homogeneous assay

Resumo

Laboratórios clínicos calculam a concentração do colesterol associado à lipoproteína de baixa densidade (LDLc), utilizando a equação de Friedewald; no entanto ela apresenta um desvio significativo quando a concentração sérica de triglicerídeos está elevada. 4644 resultados de LDLc foram comparados avaliados no laboratório central do Hospital Edgardo Rebagliati Martins (Lima-Peru), por ensaio directo homogêneo, com os valores estimados pelas equações Friedewald, Anandaraja, Chen, Vujovic, Córdova e de regressão múltipla. Além disso, foram estratificados os resultados em cinco grupos com base nas concentrações de triglicerídeos para determinar a influência que exerce o nível de triglicerídeos sobre tais equações. No total das estimativas, as equações de regressão e Vujovic mostraram os menores vieses de -3,00 e -2,90 mg/DL, respectivamente. Também, ambas as equações apresentaram um grau substancial de acordo com a determinação direta e um menor erro sistemático nos três níveis de decisão clínica para o LDLc; contudo, a equação de regressão apresentou melhor desempenho para estimar o LDLc em concentrações de triglicerídeos ≥401 mg/dL. Conclui-se que a equação de regressão apresenta baixo erro analítico, além de mostrar boa concordância com o método direto, mesmo em altas concentrações de triglicerídeos.

Palavras-chave: colesterol associado a lipoproteína de baixa densidade * fórmula de Friedewald * Método homogêneo direto

Introducción

El *National Cholesterol Education Program (NCEP*) a través del *Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Cholesterol in Adults (ATP),* considera que los niveles del colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) representan un criterio importante para clasificar a los sujetos en relación con el riesgo de contraer enfermedad cardiovascular (ECV), haciendo énfasis en la disminución de los niveles de LDL-c como objetivo de eficacia del tratamiento. Por lo tanto, su determinación exacta es de suma importancia para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes con dicha alteración (1)(2).

Dada la importancia clínica del cLDL, los laboratorios clínicos deberían disponer de métodos fiables y estandarizados para su medida rutinaria. El método de beta-cuantificación considerado como de referencia es de uso muy limitado debido a que precisa de una ultracentrifugación, además de ser una metodología muy laboriosa que consume mucho tiempo y de utilizar grandes volúmenes de muestra (3).

Actualmente se ha desarrollado una nueva generación de ensayos denominados homogéneos directos, que emplean reactivos específicos para medir selectivamente el cLDL en muestras de suero con alto grado satisfactorio de exactitud y buena concordancia con el método de referencia, aunque sigue manteniendo la desventaja del elevado costo en los reactivos requeridos (4).

Por esta razón, la mayoría de los laboratorios estiman indirectamente la concentración del cLDL mediante la fórmula de Friedewald que precisa de las concentraciones del colesterol total (CT), de las lipoproteínas de alta densidad (HDLc) y de la de los triglicéridos (TG). Aunque es un método de bajo costo y fácil de realizar, esta fórmula no debe ser aplicada cuando las concentraciones de TG sean superiores a 400 mg/dL o en pacientes con disbetalipoproteinemia. Además, diversos estudios demuestran la inexactitud de esta estimación en ciertas patologías como diabetes, insuficiencia renal o hepatopatías (4-9).

Con el fin de mejorar la exactitud de dicha estimación, se han propuesto diversas ecuaciones o modificaciones de la fórmula original de Friedewald, pero ninguna de éstas ha aportado pruebas suficientes para reemplazarla (10)(11).

Recientemente, se evaluó una ecuación para estimar el cLDL por análisis de regresión lineal mutivariante mediante la comparación con la fórmula de Friedewald y el método directo homogéneo, empleando los datos de los perfiles de lípidos de 2.508 sujetos de un centro hospitalario de Lima-Perú, la ecuación referida presentó una mayor exactitud que la fórmula de Friedewald para estimar el cLDL, ofreciendo un bajo error analítico, además de mostrar una buena concordancia con el método directo homogéneo, incluso a concentraciones altas de triglicéridos (12).

El presente estudio se ha realizado con el objetivo de comparar los valores de colesterol LDL obtenido mediante la medición directa homogénea y los valores estimados por las ecuaciones de regresión múltiple, Friedewald, Anandaraja, Chen, Vujovic y De Cordova, así como determinar la influencia que ejerce el nivel de triglicéridos sobre dichas ecuaciones, en pacientes ambulatorios.

Materiales y Métodos

SUJETOS DE ESTUDIO Y RECOLECCIÓN DE LA MUESTRA

Estudio observacional y descriptivo, conformado por una población de 4.644 sujetos, de los cuales 1.890 fueron hombres y 2.754 mujeres, con edades comprendidas entre 18-82 años con una media de 59,6±16,2, que se atendieron en forma ambulatoria y se sometieron a la medición de perfil lipídico en el laboratorio central del hospital Edgardo Rebagliati Martins, durante el período de julio a noviembre de 2016.

La recolección de las muestras se realizó en tubos al vacío con gel separador. Luego de la retracción del coágulo se centrifugó 10 minutos a 3.500 rpm para obtener el suero. Después de la centrifugación el suero se utilizó para el análisis del perfil de lípidos.

Los informes que no presentaban todos los resultados completos del perfil lipídico o que presentaban alguna observación con respecto al tiempo de ayuno fueron excluidos de la investigación, todos los pacientes mantuvieron un ayuno previo de 12 horas para este tipo de análisis (13).

Para el presente estudio se utilizó como ensayo de referencia la determinación directa homogénea de cLDL, el cual se comparó con las estimaciones del cLDL calculadas por las ecuaciones de: Friedewald *et al.* (5), Anandaraja *et al.* (14)(15), Chen *et al.* (16), Vujovic *et al.* (17), Cordova y Cordova *et al.* (18-20) y la ecuación de regresión lineal (12). Dichas ecuaciones se muestran en la Tabla I.

Se determinó el efecto del incremento de los triglicéridos sobre las estimaciones de cLDL por las ecuaciones mencionadas. Para ello, se estratificaron los 4.644 resultados obtenidos por la medición directa en 5 grupos en función de las concentraciones de triglicéridos: ≤100 mg/dL; 101-200 mg/dL; 201-300 mg/dL; 301-400 mg/dL y ≥401 mg/dL.

INSTRUMENTACIÓN Y REACTIVOS

Los perfiles de lípidos fueron valorados en el autoanalizador ADVIA1800 con reactivos y calibradores de Siemens Medical Solutions Diagnostics ® New York EE.UU. Los métodos analíticos se realizaron según las indicaciones del fabricante. Los niveles séricos de colesterol total se midieron mediante una técnica enzimática basada en la conversión mediada por colesterol-esterasa y colesterol-oxidasa, seguida de un punto final de Trinder (21)(22).

La concentración sérica de triglicéridos se determinó mediante la técnica enzimática en tres pasos de Fossati con un punto final de Trinder (8)(9). Los niveles de cHDL y cLDL se midieron por el método automatizado directo basado en que un detergente específico solubiliza las lipoproteínas que no son de interés, las cuales son hidrolizadas por las enzimas colesterol esterasa y la colesterol oxidasa mediante una reacción no formadora de color. El segundo detergente, presente en el reactivo B, solubiliza las lipoproteínas de interés y se cuantifica espectrofotométricamente mediante las reacciones acopladas descritas para el colesterol total (23)(24).

El analizador fue calibrado previamente al estudio de acuerdo con las recomendaciones del fabricante. El programa de control de calidad interno incluyó la evaluación de sueros controles BIO-RAD® de dos niveles de decisión, que se procesaron diariamente y una muestra mensual

Tabla I. *Ecuaciones para estimar el cLDL en mg/dL, empleadas en el presente estudio.*

Autor (año)	*Ecuación*
Friedewald *et al.* (1972)	cLDL= CT – TG/5 – HDLc
Anandaraja *et al.* (2005)	cLDL= 0,9 (CT) – 0,9 (TG/5) – 28
Chen *et al.* (2010)	cLDL= 90% (CT – HDLc) – 10% TG
Vujovic *et al.* (2010)	cLDL= CT – TG/6,85 – HDLc
De Cordova (2013)	cLDL= ¾ (CT – HDLc)
Ecuación de regresión (2017)	cLDL = 0,974 (CT)– 0,160 (TG) – 0,968 (HDLc) + 5,361

CT: Colesterol total, TG: triglicéridos, HDLc: colesterol ligado a lipoproteína de alta densidad, cLDL: colesterol ligado a lipoproteína de baja densidad

de un control de calidad externo internacional (RIQAS). El método directo para la determinación del cLDL, considerado en este estudio como el de referencia presentó la imprecisión analítica intraserial de 3,58% y 4,27% para los dos niveles de los sueros controles, respectivamente.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para la descripción de la variable sexo se calcularon los porcentajes, mientras que las variables edad y parámetros lipídicos fueron expresadas como rango y media±desviación estándar (DE).

Las diferencias entre medias de los valores de cLDL obtenidas por el método directo y estimado por las ecuaciones, se analizaron mediante la prueba *t* de Student para muestras relacionadas.

Las correlaciones para asociaciones entre el método directo y las distintas ecuaciones fueron realizadas según el coeficiente *r* de Pearson.

Para establecer la forma en la que los valores de las ecuaciones a evaluar varían en función de los valores del método considerado de referencia, se empleó el *test* de regresión de Passing-Bablock, expresado por la ecuación y = bx + a, donde "b" es la pendiente de la recta de regresión que representa el error proporcional y "a" es el valor de la ordenada en el origen (corte de la recta en el eje de ordenadas), que representa el error constante.

La ecuación de regresión lineal permite obtener el error sistemático en los puntos de interés médico, de tal forma que sustituyendo X por los valores de concentración críticos se obtienen los errores predichos de cada método de estimación, en los tres niveles de decisión clínica para el cLDL (100 mg/dL, 130 mg/dL y 160 mg/dL) (6).

Por último, para reforzar el estudio de la concordancia se recurrió al estadístico coeficiente de correlación concordancia de Lin (CCC), este coeficiente que combina dos elementos, el coeficiente de correlación (*r*) que evalúa la precisión, y el factor de corrección de sesgo (Cb), que valora la exactitud, es decir, qué tan lejos se desvían los datos observados por dos métodos con respecto a la línea a partir del origen y a 45° en un plano cartesiano, que corresponde a la línea de perfecta concordancia. Dicho coeficiente califica la fuerza de acuerdo como casi perfecta para valores mayores a 0,99, sustancial de 0,95 a 0,99, moderada de 0,90 a 0,95, y pobre cuando está por debajo de 0,90 (25).

La realización de los *tests* estadísticos antes mencionados se valoró mediante el *software* MedCalc versión 15.11.4 y el *software* SPSS versión 22, considerándose significativos valores de $p<0,05$.

Resultados

La media aritmética de los parámetros lipídicos obtenidos mediante ensayos directos en el total de la población para el colesterol fue de 179±45,81 mg/dL, con un rango de 62–468 mg/dL, para los triglicéridos de 160±91,52 mg/dL, con un rango de 30–1046 mg/dL, para el HDLc de 45±12,09 mg/dL, con un rango de 17–90 mg/dL y para el caso de la medición del cLDL la media fue de 113±38,64 mg/dL, con un rango de 24–314 mg/dL.

Los sesgos y los valores promedios de cLDL obtenidos mediante el método directo y las ecuaciones de estimación, en total de la población y cuando fue agrupada en diferentes niveles de triglicéridos, se muestran en la Tabla II y Figura 3.

En el integro de la población la comparación de medias entre los valores de cLDL obtenidas por el método directo y estimado por las 6 ecuaciones presentaron diferencias significativas ($p<0,05$).

Los métodos de estimación siguieron una relación lineal con el método directo, obteniéndose un mayor coeficiente de correlación (r=0,95), para la ecuación de regresión, la ecuación de Friedewald y la ecuación de Vujovic *et al.* cuando ésta se realizó en la totalidad de la población de estudio.

En el total de la población, todas las ecuaciones en mención infraestimaron el cLDL comparadas con el método directo; sin embargo, las ecuaciones de regresión y de Vujovic presentaron menores sesgos (-3,00 mg/dL y -2,90 respectivamente).

En la Figura 2 se muestra el método de regresión de Passing-Bablok para los 6 métodos de estimación del cLDL. De las ecuaciones obtenidas se percibe que ninguna tiene una identidad perfecta (y=x) con la medición directa del cLDL. Sin embargo, las desviaciones estándar residual ±1,96 DE de las rectas de regresión de 7,83±15,34 para la ecuación de regresión y 8,24±16,14 para la ecuación de Vujovic, muestran que dichas desviaciones fueron menores para ambas ecuaciones.

Los errores sistemáticos calculados en los tres niveles de decisión clínica para el cLDL fueron menores para la ecuación de regresión: -4,16 mg/dL -7,46 mg/dL y -10,76 mg/dL y para la ecuación de Vujovic: -12,64 mg/dL; -15,64 mg/dL y -18,64 mg/dL, a comparación de las otras ecuaciones que presentaron valores mayores de error sistemático, lo que evidencia que la ecuación de regresión y la de Vujovic poseen una mayor veracidad para estimar el cLDL en los puntos de interés clínico.

En el total de la población el coeficiente de correlación concordancia de Lin entre la determinación directa y la estimación del cLDL mediante las ecuaciones de regresión y de Vujovic resultó ser 0,95 correspondiente a un grado acuerdo de tipo sustancial, las ecuaciones de Friedewald y Chen presentaron valores del CCC de Lin de 0,90 y 0,95, respectivamente, correspondientes a un acuerdo moderado, mientras que las ecuaciones de Anandaraja y de Córdova CCC, de Lin menor a 0,90 correspondieron a una concordancia pobre.

Hay que indicar que la media de las estimaciones por la nueva ecuación y la fórmula de Vujovic produjeron

Tabla II. *Media de los valores de cLDL, sesgo absoluto y porcentual, coeficiente de correlación concordancia (CCC), factor de corrección de sesgo (Cb) y coeficiente de correlación (r), obtenido por las ecuaciones de estimación en comparación con el método directo en toda la muestra y estratificado en diferentes niveles de triglicéridos.*

	Media ± DE (mg/dL)	*P valor**	*Sesgo absoluto en mg/dL** (Sesgo porcentual) **	*CCC (IC 95%)*	*Cb (exactitud)*	*r (precisión)*
Todas la muestra (n=4.644)						
Método directo	114±38,64					
Friedewald	102±36,93	-<0,001	-11,68 (10,16)	-0,90 (0,89-0,91)	0,95	0,95
Ecuación de regresión	111±36,37	<0,001	-3,00 (2,64)	0,95 (0,94-0,96)	0,99	0,95
De Cordova	101±31,83	<0,001	-13,06 (11,49)	0,82 (0,81-0,83)	0,92	0,89
Chen	105±34,57	<0,001	-8,95 (7,87)	0,91 (0,90-0,92)	0,97	0,94
Vuyovic	111±37,63	<0,001	-2,90 (2,55)	0,95 (0, 94-0,95)	0,99	0,95
Anandaraja	104±37,69	<0,001	-9,52 (8,38)	0,88 (0,87-0,89)	0,97	0,91
TG ≤ 100 mg/dL (n=1.126)						
Método directo	97±32,13	<0,001	-	-	-	-
Friedewald	90±30,17	<0,001	-7,48 (7,67)	0.93 (0,92-0,94)	0,97	0,96
Ecuación de regresión	96±29,50	<0,001	-1,37 (1,41)	0.96 (0,95-0,96)	0,99	0,96
De Cordova	79±23,09	<0,001	-17,99 (18,46)	0,75 (0,74-0,77)	0,79	0,96
Chen	87±27,37	<0,001	-10,08 (10,34)	0,90 (0,89-0,91)	0,93	0,96
Vuyovic	94±30,31	<0,001	-3,15 (3,23)	0,95 (0,95-0,96)	0,99	0,96
Anandaraja	97±33,43	0,313	- 0,44 (0,45)	0,90 (0,89-0,91)	0,99	0,90
TG de 101 a 200 mg/dL (n=2.508)						
Método directo	117±37,76	-	-	-	-	-
Friedewald	105±35,97	<0,001	-11,46 (9,83)	0,91 (0,90-0,92)	0,95	0,95
Ecuación de regresión	113±35,15	<0,001	-3,59 (3,08)	0,95 (0,94-0,95)	0,99	0,96
De Cordova	100±27,62	<0,001	-16,26 (13,95)	0,81 (0,80 – 0,82)	0.85	0,95
Chen	106±32,62	<0,001	-10,52 (9,02)	0,91 (0,90 – 0,91)	0.95	0,96
Vuyovic	113±36,12	<0,001	-3,73 (3,20)	0,95 (0,94 – 0,95)	0.99	0,96
Anandaraja	106±36,89	<0,001	-10,13 (8,69)	0,89 (0,88 – 0,90)	0.96	0,93
TG de 201 a 300 mg/dL (n= 708)						
Método directo	128±40,44	-	-	-	-	-
Friedewald	112±40,11	<0,001	-15,26 (11,95)	0,88 (0,86-0,89)	0,93	0,94
Ecuación de regresión	123±39,16	<0,001	-4,21 (3,30)	0,94 (0,92-0,94)	0,99	0,94
De Cordova	120±30,64	<0,001	-7,36 (5,77)	0,88 (0,87-0,89)	0,94	0,93
Chen	120±36,31	<0,001	-7,30 (5,72)	0,92 (0,90-0,93)	0,98	0,94
Vuyovic	125±40,24	<0,001	-2,29 (1,79)	0,94 (0,93-0,95)	0,99	0,94
Anandaraja	111±40,26	<0,001	-16,88 (13,22)	0,85 (0,83-0,87)	0,92	0,92
TG de 301 a 400 mg/dL (n= 185)						
Método directo	121±44,59	-	-	-	-	-
Friedewald	104±45,05	<0,001	-17,30 (14,26)	0,87 (0,84-0,90)	0,93	0,94
Ecuación de regresión	118±43,78	0,028	-2,51 (2,07)	0,94 (0,92-0,95)	0,99	0,94
De Cordova	129±33,45	<0,001	7,90 (6,51)	0,88 (0,85-0,90)	0,94	0,93
Chen	121±40,29	0,731	-0,39 (0,32)	0,93 (0,91-0,95)	0,99	0,94
Vuyovic	122±44,86	0,325	1,14 (0,94)	0,94 (0,92-0,95)	0,99	0,94
Anandaraja	101±45,13	<0,001	-20,09 (16,56)	0,85 (0,81-0,88)	0,91	0,94
TG ≥ 401 mg/dL (n= 117)						
Método directo	109±42,26	-	-	-	-	-
Friedewald	88±48,15	<0,001	-21,08 (19,28)	0,79 (0,72 – 0,84)	0,89	0,88
Ecuación de regresión	110±46,30	0,824	0,46 (0,42)	0,87 (0,82 – 0,91)	0,99	0,88
De Cordova	145±37,79	<0,001	35,54 (32,52)	0,54 (0,44 – 0,62)	0,71	0,75
Chen	121±42,66	<0,001	12,07 (11,05)	0,82 (0,75 – 0,87)	0,96	0,85
Vuyovic	117±47,36	0,001	7,27 (6,65)	0,85 (0,80 – 0,90)	0,98	0,87
Anandaraja	86±48,06	<0,001	-22,81 (20,87)	0,78 (0,72 – 0,84)	0,88	0,89

cLDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad, TG: triglicéridos. IC 95%: intervalo de confianza al 95%

* p corresponde a la diferencia significativa entre la medida del cLDL con el método directo y las ecuaciones de estimación. ** Media de las diferencias entre el cLDL estimado por las fórmulas y determinado por el método directo. *** (Sesgo/media del cLDL determinado por el método directo) x 100

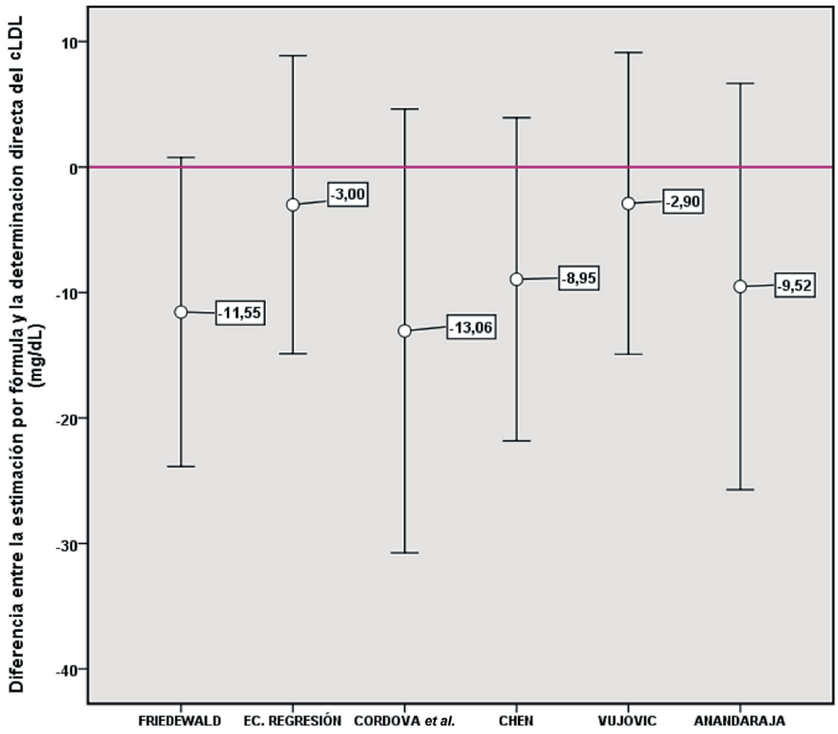

Figura 1. *Comparación del sesgo y precisión de las ecuaciones para estimar el cLDL en referencia al método directo homogéneo.*

El sesgo o "bias" fue calculado como la media de las diferencias entre el cLDL estimada por las ecuaciones y la determinación del cLDL por el ensayo directo homogéneo, mientras que la precisión se obtiene como una desviación estándar de esta diferencia.

resultados más cercanos a la media de los resultados obtenidos por el método directo en los cinco grupos clasificados en función a los niveles de triglicéridos (Fig. 3).

En la Tabla II, se muestra los valores de CCC de Lin, el factor de corrección de sesgo (Cb), el coeficiente de correlación (r), la media de las estimaciones y el sesgo absoluto y porcentual para las ecuaciones de estimación y la determinación directa de cLDL, en total de la población y en los 5 grupos estratificados en base a los niveles de triglicéridos.

En la tabla mencionada se observa que los valores de los CCI de Lin en los 5 grupos, resultaron mayores para las ecuaciones de regresión y de Vujovic. Es importante hacer notar que en el grupo de triglicéridos ≥400 mg/dL el valor de dicho coeficiente resultó de 0,87 para la ecuación de regresión con un sesgo porcentual de 0,42%, mientras que para Vujovic este coeficiente resultó ser de 0,85 con un sesgo porcentual de 6,65%, lo que evidencia una ventaja de la ecuación de regresión para estimar el cLDL en concentraciones altas de triglicéridos.

Discusión y Conclusiones

La estimación exacta y precisa del cLDL es de suma importancia, ya que tiene implicancias primordiales al momento de establecer el perfil de riesgo, las estrategias de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes con dislipidemias (1)(2).

Los laboratorios clínicos estiman indirectamente la concentración del cLDL mediante el uso de la fórmula introducida por Friedewald en el año 1972. La aplicación de esta fórmula sólo es válida mientras la concentración de triglicéridos no exceda de 400 mg/dL. El bajo costo y sencillez de cálculo han masificado el uso clínico de esta fórmula. No obstante, en los últimos años, algunos autores han comunicado diferentes grados de inexactitud y limitaciones de su uso en pacientes con diabetes, hepatopatías o nefropatías e incluso en pacientes con niveles de triglicéridos mayores a 200 mg/dL (6-9)(12).

El presente estudio revela que a partir del grupo con niveles de concentración de triglicéridos mayor a 200 mg/dL, la fórmula de Friedewald presentó sesgos ≥12% y coeficientes de correlación concordancia de Lin (CCC) por debajo de 0,90, correspondiente a un grado de acuerdo pobre con el método directo, lo que confirma el efecto de la concentración de triglicéridos sobre el error en la estimación del cLDL para dicha fórmula.

En los últimos años se han realizado diversos estudios para derivar ecuaciones más veraces para la estimación del cLDL; sin embargo, a pesar de ofrecer algunas ventajas sobre la ecuación de Friedewald, nin-

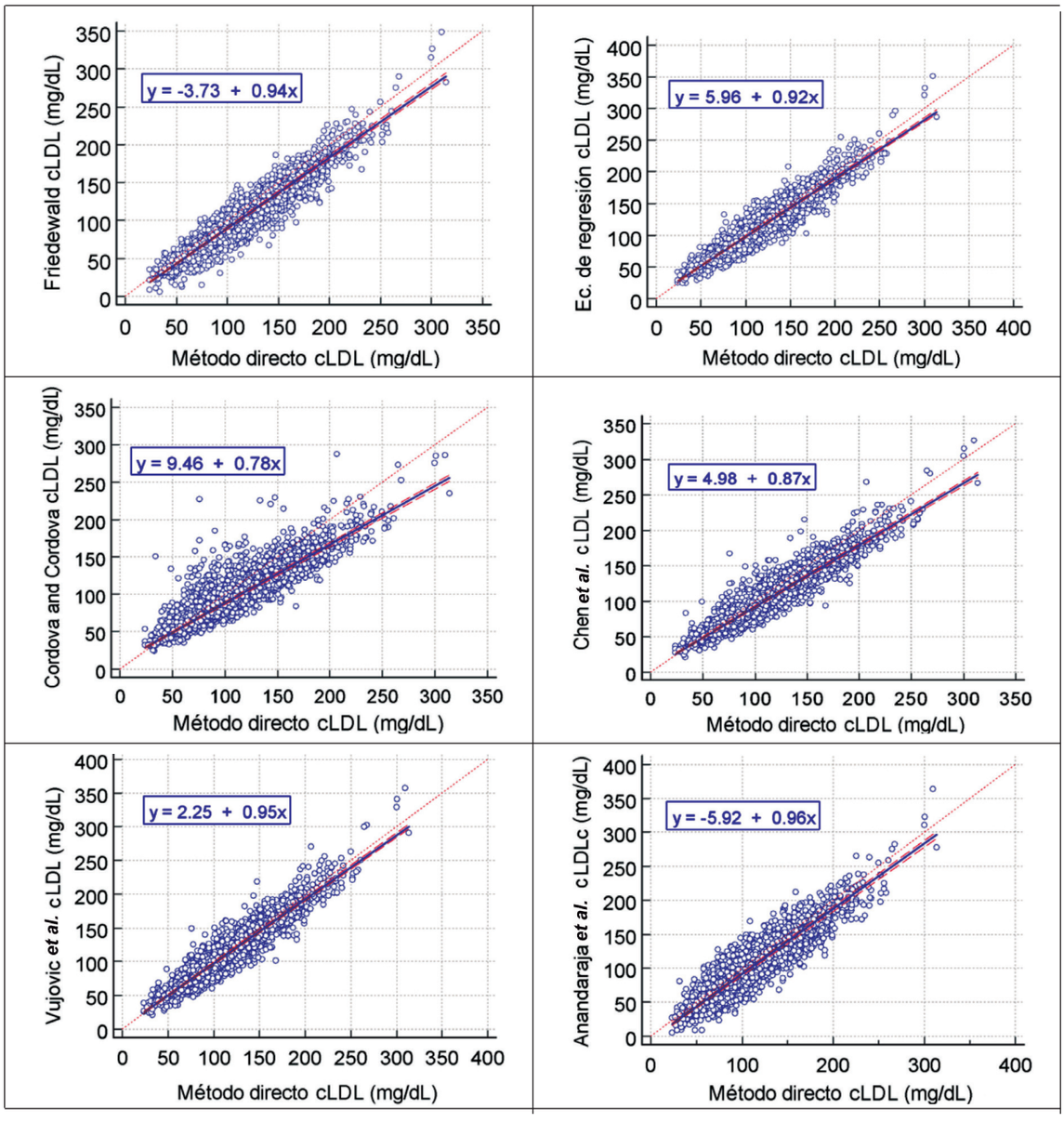

Figura 2. *Método de regresión de Passing-Bablok para la determinación directa vs las seis ecuaciones de estimación del cLDL.*

guna de estas modificaciones aportó pruebas suficientes para reemplazarla (10) (11).

En 2005 Anandaraja *et al.* (14), introdujo una ecuación para estimar el cLDL validado en 1.008 sujetos de la india, que solo requiere del CT y los TG, la desventaja de este método es que en su validación no se incluyeron sujetos con niveles de triglicéridos mayores a 350 mg/dL. En el presente estudio se observó aceptable concordancia y exactitud entre el método directo y la ecuación de Anandaraja solo en el grupo de individuos con valores de triglicéridos menor o igual a 100 mg/dL, notándose que dicha ecuación no presentaba ventaja alguna con respecto a la estimación del cLDL por la fórmula de Friedewald, resultados que coinciden a lo reportado por Sridevi (15) y Gupta (26).

Posteriormente, Chen (16) derivó una ecuación con 2.180 individuos de etnia China, presentando una alta correlación y concordancia con el método directo, superando a la fórmula de Friedewald en muestras con concentraciones altas de triglicéridos (>400 mg/dL). Sin embargo, Martins (27) y Dansethakul (28) reportaron una similar correlación y *performance* diagnóstica

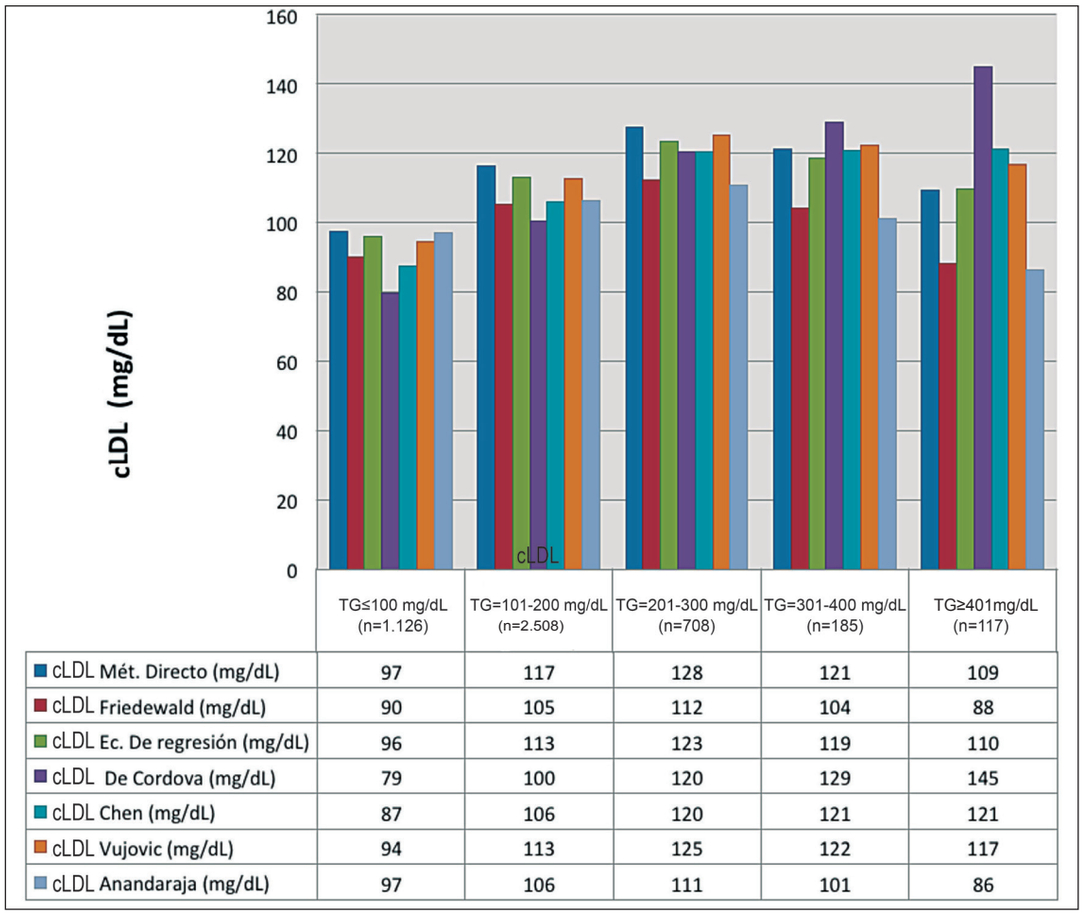

Figura 3. *Comparación entre la medición de cLDL por el método directo y las ecuaciones de estimación, diferentes niveles de triglicéridos.*

cLDL: colesterol unido a la lipoproteína de baja densidad - TG: triglicéridos.

de las ecuaciones de Friedewald y de Chen para estimar el cLDL. Los presentes resultados señalan una clara superioridad de los métodos de Vujovic y la ecuación de regresión sobre la ecuación de Chen, premisa que se evidenció por los menores sesgos, mayores coeficientes de correlación y exactitud obtenida por ambas ecuaciones para estimar el cLDL, en el total de la población y cuando éste se estratificó por niveles de triglicéridos.

En el mismo año Vujovic (17) validó una ecuación para estimar el cLDL a partir de 1.043 individuos serbios, reportando una mayor precisión y exactitud que las fórmulas de Friedewald y Anarandaja. Una posible limitación de este método es que no fue validado en muestras con niveles de triglicéridos mayores a 400 mg/dL. Los resultados de la presente investigación muestran que los métodos de Vujovic y la ecuación de regresión presentaron la mayor correlación y exactitud a comparación de las demás ecuaciones. Sin embargo, la ecuación de regresión presentó un menor sesgo y mayor exactitud que la ecuación de Vujovic en el grupo de individuos que presentaron niveles de triglicéridos mayores a 400 mg/dL, lo que evidencia que la ecuación de regresión propuesta presenta ventajas para estimar el cLDL, inclusive a concentraciones extremas de triglicéridos.

Más tarde Córdova (18) validó una ecuación en un gran número de individuos brasileños (10.664), reportando una alta correlación con la medición directa de cLDL y con resultados comparables a la estimación de Friedewald; sin embargo, estudios posteriores (27)(29) en individuos de origen sudafricano mostraron que la ecuación de Córdova no presentó ventajas con respecto a la fórmula de Friedewald, además de presentar una notoria discordancia con el método directo a concentraciones extremas de triglicéridos. Los resultados de este trabajo evidencian que dicha ecuación fue la que presentó la menor exactitud y correlación, cuando se comparó con el método directo, además de presentar el mayor sesgo en el total de la población y cuando éste se agrupó por niveles de triglicéridos.

A pesar de que en la presente investigación se utilizó como método de comparación el método directo homogéneo y no la beta cuantificación, que es el método de referencia, diversas investigaciones concluyen que ambas técnicas presentan una buena correlación tanto en muestras normales como dislipémicas. Todo ello hace que el método de determinación directa se constituya como una razonable alternativa al método de referencia (4) (9).

En conclusión, la ecuación basada en el análisis de regresión lineal múltiple ofrece una mayor exactitud para estimar el cLDL en diferentes niveles de triglicéridos que la fórmula de Friedewald y las demás ecuaciones evaluadas en el estudio. Presenta bajo error analítico, además de mostrar una buena concordancia con el método directo homogéneo, representa una alternativa asequible y económica cuando la cuantificación directa del cLDL no es posible.

Los resultados obtenidos para la ecuación presentada son válidos para la muestra de población analizada; se sugiere validar dicha ecuación en otras poblaciones o etnias, además de evaluar su importancia clínica en patologías como diabetes, insuficiencia renal, hepatopatías, etc.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

AGRADECIMIENTO

Los autores agradecen a la Universidad Norbert Wiener por financiar este estudio.

CORRESPONDENCIA

Mg. ITALO MOISÉS SALDAÑA OREJÓN
Calle W 127 dpto. 102 Urb.
SANTA ROSA – Santiago de Surco, Lima-Perú.
E-mail: imso_biochemical@yahoo.es

Referencias bibliográficas

1. Zapico E, Ordóñez J. Nuevas recomendaciones del National Cholesterol Education Program (NCEP). Consecuencias en el laboratorio clínico. Clin Invest Arterioscl 2002; 14 (5): 272-6.
2. NCEP Expert Panel. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. Circulation 2002; 106 (25): 3143–421.
3. Querales M, Cruces ME, Sánchez C, Querales M, Rojas S, Sánchez L. Medida del colesterol de lipoproteínas de baja densidad utilizando tres metodologías. Acta Bioquím Clín Latinoam 2012; 46 (1): 31-7.
4. García GD, Aguilar R, Alfaro M, Navarro A, Cabrera L, Quintana JA, *et al*. Evaluación de un método directo para la cuantificación de colesterol de LDL. Quím Clín 2006; 25 (2): 58-63.
5. Friedewald W, Levy R, Fredrickson D. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem 1972; 18: 499-502.
6. Boshtam M, Ramezani MA, Naderi G, Sarrafzadegan N. Is Friedewald formula a good estimation for low density lipoprotein level in Iranian population? J Res Med Sci 2012; 17 (6): 519–22.
7. Parra-Ortega I, Jonguitud-Díaz V. La fórmula de Friedewald no debe ser utilizada para el cálculo de colesterol de baja densidad en pacientes con triglicéridos elevados. Rev Mex Patol Clin 2007; 54 (3): 112-5.
8. Godoy MLB, Mojarro RBA, Ruíz QSL, Reynaga DE, González SCE. Estudio comparativo entre la fórmula de Friedewald para la determinación del colesterol de baja densidad (LDL) y el método directo polimero/detergente. Bioquimia 2009; 34 (1): 112.
9. Martin SS, Blaha MJ, Elshazly MB, Brinton EA, Toth PP, McEvoy JW, *et al*. Friedewald-estimated versus directly measured low-density lipoprotein cholesterol and treatment implications. J Am Coll Cardiol 2013; 62 (8): 732-9.
10. Dansethakul P, Thapanathamchai L, Saichanma S, Worachartcheewan A, Pidetcha P. Determining a new formula for calculating low-density lipoprotein cholesterol: data mining approach. EXCLI journal 2015; 14: 478-83.
11. Kumar P. Calculated low-density lipoprotein cholesterol: Friedewald's formula versus other modified formulas. Int J Life Sc Med Res 2014; 4: 25-31.
12. Saldaña IM, Benites MA, Chipana JA. Derivación y validación de una ecuación para estimar el colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad en una población de Lima, Perú. An Fac Med 2017; 78 (1): 41–8.
13. Aguilar-Doreste JA. Protocolo para la estandarización de la fase preanalítica en la medición de lípidos y lipoproteínas. Quím Clín 2004; 23 (3): 137-40.
14. Anandaraja S, Narang R, Godeswar R, Laksmy R, Talwar KK. Low-density lipoprotein cholesterol estimation by a new formula in Indian population. Int J Cardiol 2005; 102 (1): 117-20.
15. Sridevi V, Anand V, Mahendrappa SK. Comparison of Friedewald's and Anandaraja's formula with direct estimation of low-density lipoprotein cholesterol in Shivamogga population. IAIM 2016; 3 (7): 120-31.
16. Chen Y, Zhang X, Pan B, Jin X, Yao H, Chen B, *et al*. A modified formula for calculating low-density lipoprotein cholesterol values. Lipids Health Dis 2010; 9: 52.
17. Vujovic A, Kotur-Stevuljevic J, Spasic S, Bujisic N, Martinovic J, Vujovic M, *et al*. Evaluation of different formulas for LDLc calculation. Lipids Health Dis 2010; 9: 27.
18. De Cordova CM, de Cordova MM. A new accurate, simple formula for LDL-cholesterol estimation based on directly measured blood lipids from a large cohort. Ann Clin Biochem 2013; 50: 13-9.
19. De Cordova CM, Schneider CR, Juttel ID, Cordova MM: Comparison of LDL-cholesterol direct measurement with

the estimate using the Friedewald formula in a sample of 10,664 patients. Arq Bras Cardiol 2004; 83: 482-7.
20. Querales M, Dominguez MI, Rojas S. Estimación del colesterol LDL a través de la ecuación brasilera: comparación con otras metodologías. Rev Latinoam Patol Clin Med Lab 2015; 62 (2): 91-6.
21. Burtis CA, Ashwood ER. Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2001.
22. Trinder P. Determination of glucose in blood using glucose oxidase with an alternative oxygen acceptor. Ann Clin Biochem 1969; 6: 24-7.
23. Izawa S, Okada M, Matsui H, Horita Y. A new direct method for measuring HDL-cholesterol which does not produce any biased values. J Med and Pharm Sci 1997; 37: 1385-8.
24. Okada M, Matsui H, Ito Y, Fujiwara A, Inano K. Low density lipoprotein cholesterol can be chemically measured: A new superior method. J Lab Clin Med 1998; 132: 195-201.
25. Cortés RE, Rubio RJ, Gaitán DH. Métodos estadísticos de evaluación de la concordancia y la reproducibilidad de pruebas diagnósticas. Rev Colomb Obstet Ginecol 2010; 61 (3): 247-25.
26. Gupta S, Verma M, Singh K. Does LDL-C estimation using Anandaraja's formula give a better agreement with direct LDL-C estimation than the Friedewald's formula?. Indian J Clin Biochem 2012; 27: 127-33.
27. Martins J, Olorunju SAS, Murray LM, Pillay TS. Comparison of equations for the calculation of LDL cholesterol in hospitalized patients. Clin Chim Acta 2015; 444: 137-42.
28. Dansethakul P, Thapanathamchai L, Saichanma S. Determining a new formula for calculating low-density lipoprotein cholesterol: data mining approach. EXCLI Journal 2015; 14: 478-3.
29. Onyenekwu CP, Hoffmann M, Smit F, Matsha TE, Erasmus RT. Comparison of LDL-cholesterol estimate using the Friedewald formula and the newly proposed de Cordova formula with a directly measured LDL-cholesterol in a healthy South African population. Ann Clin Biochem 2014; 51 (6): 672–9.

Recibido: 17 de junio de 2017
Aceptado:16 de septiembre de 2017