

Panorama Cuba y Salud 2015; 10(1): 18-23
 (Recibido: 6 de agosto de 2014,
 aprobado: 27 de noviembre de 2014)

(Artículo Original)

Valores de LDL-colesterol en una población adulta de referencia

Hospital Provincial Clínico-Quirúrgico "Saturnino Lora Torres". Santiago de Cuba

Dra. Karima M. Gondres Legró¹, Dr. Jorge Calà Fernández², Dra. Alina Salabert Revilla³, Dr. Yordany Paez Candelaria⁴, Dr. Pedro Alexei Bacardi Zapata⁵

¹Especialista de 1er grado en Medicina General Integral Residente de 3er año de Laboratorio Clínico. ²Especialista de 2do grado en Laboratorio Clínico, Máster en Ciencias en Enfermedades Infecciosas. ³Especialista de 1er grado en Medicina General Integral, Residente de 3er año de Laboratorio Clínico, Máster en Atención Primaria de Salud. ⁴Especialista de 1er grado en Cuidados Intensivos y Emergencias. ⁵Especialista de 1er grado en Medicina General Integral. Especialista de 1er grado en Cuidados Intensivos, Máster en Urgencias Médicas.

RESUMEN

Objetivo: Determinar los niveles de referencia de LDL-colesterol, por un método enzimático e identificar variaciones en las estimaciones del analito según la fórmula de Friedewald.

Método: Se realizó un estudio descriptivo en el periodo comprendido desde septiembre de 2013 hasta abril de 2014, en 159 pacientes ambulatorios atendidos en el laboratorio central del Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Docente "Saturnino Lora Torres" de la ciudad de Santiago de Cuba, mediante la aplicación del test estadístico no paramétrico de Kolmogorov-Smirnov.

Resultados: Predominó el grupo de pacientes con edades comprendidas entre 15-44 años (89/56%), asociado con el sexo masculino (121/76,1%). La referencia inferior para el LDL-colesterol fue de 1,4 mmol/L y la superior de 4,8mmol/L. La comparación de los métodos de determinación homogénea directa vs la fórmula de Friedewald, se evaluó mediante un análisis de regresión lineal con un $r=0,87$.

Conclusiones: Los valores de referencia obtenidos para el LDL-colesterol no estaban contenidos en el rango clínico establecido para este analito. A pesar de que el análisis de regresión mostró una buena correlación entre los valores de LDL-colesterol, determinados por método directo y la fórmula de Friedewald, los valores fueron significativamente más bajos en esta última hasta el corte realizado.

Palabras clave: Pacientes ambulatorios, lipoproteínas LDL-colesterol, métodos.

INTRODUCCIÓN

Los niveles de referencia son un conjunto de valores de magnitud medible, obtenidos de un grupo de individuos o de un individuo de referencia. El Comité de Expertos de la Federación Internacional de Química Clínica (IFCC, del inglés International Federation of Clinical Chemistry) define a este grupo como personas pertenecientes a la comunidad a la que sirve el laboratorio en cuestión, y que se caracterizan, sobre todo, por disfrutar de un estado de salud definido por el propio investigador, no un estado de salud "absoluto". Esta flexibilidad en la definición de los mismos permite establecer los de valores de referencia, utilizando grupos peculiares tanto por su estado fisiológico (mujeres embarazadas, por ejemplo), patológico (insuficiencias renales en tratamiento con diálisis), o historia farmacológica (mujeres tomando anticonceptivos orales), sin el menoscabo de los fundamentos teóricos. Todos los individuos que cumplan

las condiciones de inclusión definidas por el investigador, constituyen la población de referencia. (1,2,3)

Por lo que, para obtener el máximo beneficio de los resultados de una prueba de laboratorio y establecer límites de referencia de salud y de enfermedad, el espacio comprendido entre los límites establecidos (recinto) debe tratar de controlar la variabilidad biológica y preanalítica, atendiendo a los factores analíticos. (4,5)

Debido a la diversidad de instrumentación, metodologías, reactivos y poblaciones, es importante que los laboratorios determinen sus propios valores de referencia, (1,4) los que juegan un papel relevante en esta tarea, mediante la determinación de parámetros relacionados con enfermedades crónicas no transmisibles tales como la aterosclerosis. (1)

El colesterol es uno de los analitos más estudiados, en específico el unido a las lipoproteínas de baja densidad (LDL-c); (1,6) avalado mediante estudios epidemiológicos y de intervención como el mejor predictor de la enfermedad

cardiovascular y coronaria que el colesterol total (CT) (7), y la reducción de eventos coronarios que se obtiene en los estudios de intervención sobre el LDL-c es proporcional a su reducción. (8,9,10,11) En Cuba la enfermedad cardiovascular (ECV) constituye la tercera causa de muerte y en las últimas tres décadas se observa un ascenso en sus tasas brutas, detectándose una tendencia al desplazamiento de la muerte por ECV hacia las edades más tempranas (más del 30% anual), (12) incluidas alrededor de 15 000 muertes por infartos cada año. (17) Así tenemos que, Santiago de Cuba aporta 247,8 por 100 000 habitantes en la tasa de mortalidad bruta por ECV en el año 2011. (13)

La mayoría de los laboratorios clínicos estiman la concentración del LDL-c mediante la fórmula de Friedewald, que precisa de las concentraciones del colesterol total (CT), del colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL-c) y la de los triglicéridos (TG), con una imprecisión analítica elevada que acumula la de la suma de estas tres determinaciones. Además, diversos estudios demuestran la inexactitud de esta estimación para las concentraciones de TG moderadamente aumentadas, entre 2,26 y 4,52 mmol/L (200-400 mg/dL), o en ciertas enfermedades como la diabetes mellitus, la insuficiencia renal o las hepatopatías, lo que conlleva a la subestimación del valor real de LDL-c calculado y algunos pacientes pueden catalogarse como individuos sanos sin serlo. Recientemente se desarrollan nuevos métodos homogéneos de tercera generación para la determinación directa del LDL-c o métodos enzimáticos que aportan notables ventajas con respecto a los métodos anteriores y especialmente sobre el estimado con la fórmula de Friedewald, métodos que son totalmente automatizados en varias plataformas y, por lo tanto, tienen un bajo coeficiente de variación y bajo error analítico, proporcionando, por tanto, datos más exactos y precisos con mayor rapidez. (2, 6, 8,14) En Santiago de Cuba no se han realizado estudios que permitan conocer los valores séricos de referencia del LDL-c, por método directo, lo que constituye la motivación para realizar este estudio dada la gran importancia que actualmente tiene, ya que constituye un pilar para la identificación de uno de los factores de riesgo más importante de la enfermedad cardiovascular y el mejoramiento de la calidad en la atención médica, elevando los niveles de salud al definir con mayor seguridad entre un paciente sano y uno enfermo.

MATERIALES Y MÉTODOS

La metodología seguida en este estudio se basó en los lineamientos de la IFCC para la determinación de los intervalos de referencia en el laboratorio clínico. Se realizó un estudio descriptivo en 159 pacientes ambulatorios, con edades comprendidas entre 15-44 años, que acudieron a la consulta externa del Laboratorio Central del Hospital Provincial "Saturnino Lora", de la Provincia Santiago de Cuba desde septiembre de 2013 hasta abril de 2014. Previo

a la realización del trabajo se obtuvo el consentimiento informado de participación. Las variables sociodemográficas analizadas fueron la edad de los enfermos, recolectada en edades simples (18) y el sexo (masculino y femenino); y las variables enzimáticas fueron: LDL-colesterol, cuyos valores correspondientes a cada fractil con sus intervalos de confianza (IC) fueron con un rango de los fabricantes de 2,59-3,36 mmol/L y cuya medición se realizó por el método enzimático y la fórmula de Friedewald.

Se excluyeron de este trabajo los pacientes con enfermedades crónicas no transmisibles como: hepatopatía, enfermedad hematológica, en especial los cuadros de ictericia, hemólisis, insuficiencia renal, diabetes mellitus, dislipemias, pacientes con hiperuricemia o gota; síndrome de malabsorción, disfunción de la tiroides, mujeres en estado de gestación o lactando, así como los casos que recibieron una cirugía o transfusión reciente (2 meses) y con tratamiento farmacológico para disminuir el colesterol, anticonceptivos orales o esteroides tres días previos al análisis. (3)

Las muestras de sangre se tomaron con jeringuillas plásticas desechables, de una vena del antebrazo previa asepsia del área a puncionar y se colectaron en tubos de centrifugas de cristal, sin anticoagulante. Posteriormente, se centrifugaron a 2 500 r. p. m. durante 10 minutos. Al suero obtenido se les determinó los triglicéridos (TG), el colesterol total (CT), el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-c) y colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-c). Todos se procesaron de inmediato en un analizador Hitachi 902. Los reactivos empleados los suministró la Empresa de Productos Biológicos "Carlos J. Finlay", bajo la marca HELFA. La calibración de los métodos se efectuó con el calibrador universal Cfas para las determinaciones de colesterol total y triglicéridos; y el calibrador del estuche del reactivo para HDL-c y LDL-c. Para el control de calidad del método se analizó junto con las muestras sueros control valorados: Preci Control Clin Chem Multi 1 y Preci Control Clin Chem Multi 2.

Análisis estadístico: El cálculo de los intervalos de referencia y los intervalos de confianza se siguieron según las recomendaciones de la IFCC. (3) Se verificó si la curva de distribución de valores seguía el modelo gaussiano y luego se estimaron los parámetros de la media y desviación estándar. Se llevó a cabo una prueba de comparación de distribuciones de frecuencia, según el método no paramétrico de Kolmogorov-Smirnov, con un nivel de significación $\alpha=0,05$.

RESULTADOS

En la tabla 1, se observa que entre los 159 pacientes incluidos, predominó el grupo con edades comprendidas entre 15-44 años, con 89 casos (56,0%), seguido por el de 45-64 años (67/42,1%), participaron 38 mujeres (23,9%) y 121 varones (76,1%).

La referencia inferior fue de 1,4 (1,219-1,609) mmol/L,

Tabla 1. Pacientes según edad y sexo. Hospital Provincial "Saturnino Lora Torres".
Septiembre 2013-Abril 2014.

Grupo de edades	Sexo				Total	
	Femenino		Masculino			
	Años	no	%	no	%	No
15-44	27	71.1	62	51.2	89	56.0
45-64	9	23.7	58	48.0	67	42.1
65 y más	2	5.2	1	0.8	3	1.9
Total	38	23.9	121	76.1	159	100

con un corrimiento hacia los valores menores y la superior fue de 4,8 (4,650-5,041) mmol/L, valor considerado como elevado. (Figura 1)

La comparación de los métodos de determinación homogénea directa vs fórmula de Friedewald, se valuó, mediante un análisis de regresión lineal. La ecuación

obtenida al comparar las determinación homogénea directa con la fórmula de Friedewald fue la siguiente: $r=0,87$. El método directo reportó valores (mmol/L) de promedio y desviación estándar de 3,1 y 0,88, respectivamente. Con el método de Friedewald se obtuvieron valores de 2,4 y 0,68, respectivamente. (Figura 2)

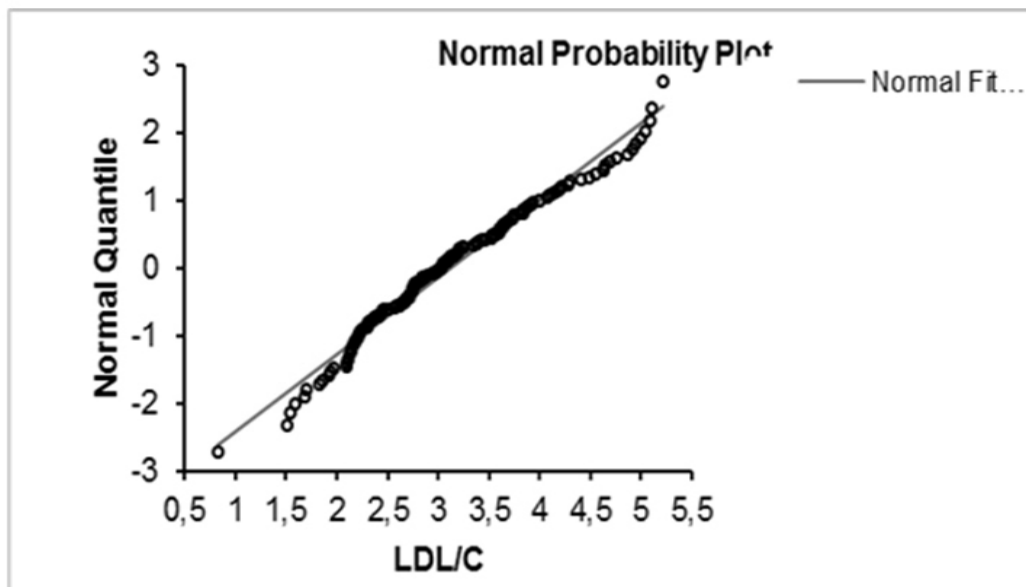


Figura 1. Histograma de la distribución de valores de LDL-colesterol en adultos y curva de comprobación de normalidad.

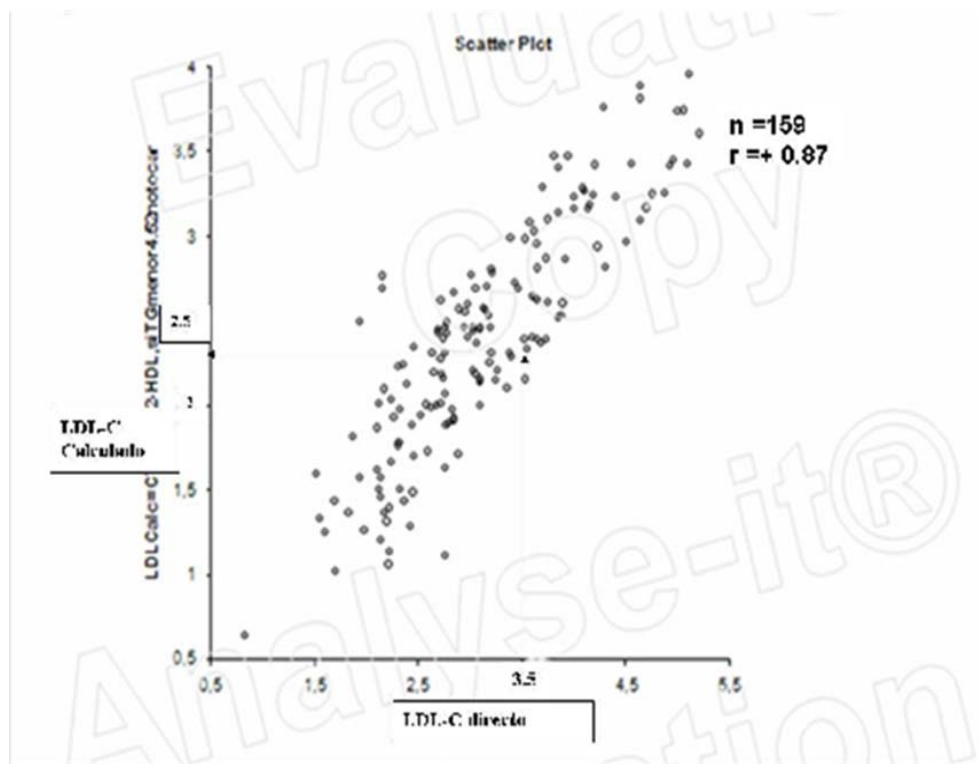


Figura 2. Análisis de regresión lineal de los valores de LDL-colesterol obtenidos por la determinación directa vs fórmula de Friedewald.

DISCUSIÓN

Al analizar el número total de participantes de este estudio, el tamaño de la muestra se consideró adecuado para la obtención de estimaciones paramétricas fiables de los fractiles 0,025 y 0,975, (3) pero predominó el sexo masculino y adulto joven, por lo que no hubo una distribución equitativa en cuanto al género y la edad, tamaño de muestra que no cumplió con lo recomendado por el Comité de Expertos de la IFCC. Se debe tener en cuenta que, hasta este momento, los resultados presentados son parciales. Entonces, después de estimar los intervalos de referencia de la muestra total, con intervalos de confianza al 90% de los fractiles (test paramétrico de Kolmogorov-Smirnov), los valores obtenidos no se encontraron contenidos en los rangos dados como referencia, resultado que coincidió con el de Yofre et al. (15) Los niveles elevados de colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad (LDL-c) se consideran un importante factor de riesgo para desarrollar una enfermedad cardiovascular y constituyen el principal objetivo terapéutico para el tratamiento de las dislipidemias. (12,16,17)

Esta lipoproteína puede determinarse a través de diferentes métodos, razón por la cual el segundo objetivo del presente estudio fue comparar la determinación analítica de LDL-c, utilizando un método enzimático homogéneo directo y su cálculo mediante la fórmula de Friedewald. Aun cuando el análisis de regresión lineal simple mostró

una muy buena correlación entre las metodologías evaluadas, resultados que se correspondieron con los estudios realizados por Querales, (16) el promedio de las concentraciones de LDL-c obtenidas mediante el método enzimático (3,1 mmol/L) fue en todos los casos superior a los promedios logrados por el método de Friedewald (2,4 mmol/L). Resultados similares obtienen en su revisión Mendes de Cordova et al., (11) quienes muestran evidencias que soportan la posibilidad de que los ensayos directos homogéneos suplanten la fórmula de Friedewald, en aquellos casos donde la aplicación de la misma no sea válida. Esta idea es apoyada también por Eblen Zajjur et al., (14) quienes, además, exponen como principales ventajas del método su automatización, el buen desempeño analítico y que la concentración de LDL-c es determinada directamente y no está sometida a la estimación de otros parámetros, disminuyendo así el margen de error.

CONCLUSIONES

Los valores de referencia obtenidos para el LDL-colesterol no se encontraron contenidos en el rango clínico establecido para este analito y aun cuando el análisis de regresión mostró una buena correlación entre los valores de LDL-c, determinados por el método directo y la fórmula de Friedewald, los valores fueron significativamente más bajos en esta última hasta el corte realizado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Labrador Chacón C, Peña Guillén J, Hernández M, Rondón Vielma L. Niveles de referencia de colesterol y triglicéridos de los usuarios del Laboratorio Clínico del Centro Asistencial Médico Integral de la Universidad de Los Andes. *Revista de la Facultad de Farmacia*. 2007; 49 (2) <<http://www.saber.ula.ve/bitstream/123456789/26611/1/pdf>>
2. Boquet Jiménez E, Castillo De Sánchez MA, Cáceres De Maselli AL, Dybkae R, Escutia V, Franzin C, Jeffers DM, et al. *Mejoría Continua de la Calidad. Guía para los laboratorios clínicos de América Latina*. México: Editorial Médica Panamericana, 1996
3. *Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. Valores de referencia. pdf 2013* www.seqc.es/dl.asp
4. García Borges L, Aja Maza G, Quintero Enamorado R, Valdés Díez L, Abraham Marcel E. Valores de referencia de colesterol y triglicéridos en niños. *Rev Latinoamer Patol Clin*. 2012; 59 (1):16-22 disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/patol/pt-2012/pt121d.pdf>
5. PERFIL LIPIDICO: VALORES DE REFERENCIA EN MANIZALES. *Revista Medicina de Caldas* <http://telesalud.ucaldas.edu.co/rmc/articulos/v11_e1a_5.htm>
6. Aldana Acajabón CP. *Correlación entre la determinación enzimática, el cálculo por la fórmula de Friedewald y el análisis de regresión en la determinación de la lipoproteína de baja densidad*. [tesis]. UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA; 2003 http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/06/06_2197.pdf
7. Roque Rodríguez C, Nápoles Magaña R, Escobar Carmona E, Durañones Góngora S. Perfil lipídico y factores de riesgo cardiovascular en pacientes geriátricos. *Santiago de Cuba*. 2010-2011. *Gaceta Médica Espirituana* 2012; 14(1)
8. García Aguilar G D, Martín Alfaro R, Navarro Romero M, Cabrera Argany A, Quintana Hidalgo L, Aguilar Doreste JA. Evaluación de un método directo para la cuantificación de colesterol de LDL. *Química Clínica* 2006; 25(2): 58-63.
9. Kaplan LA, Pesce AJ. *Química Clínica. Teoría, análisis y correlación*, 3 ed. Buenos Aires: Panamericana.1996. CDROM.
10. van Deventer Hendrick E, Miller W Greg, Myers Gary L, Sakurabayashi Ikunosuke, Bachmann Lorin M, Caudill Samuel P et al. El Colesterol no-HDL demuestra una mejor exactitud en el score de la clasificación del riesgo cardiovascular comparado con el colesterol LDL, directo o calculado, en una población dislipémica. *Acta bioquím. clín. latinoam*. [revista en la Internet]. 2011 Dic [citado 2012 Sep 19]; 45(4): 773-784. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-29572011000400009&lng=es.
11. Mendes de Cordova C, Scheider CR, Juttel ID, Mendes de Cordova M. Medición directa de LDL-Colesterol vs. fórmula de Friedewald. *Boletín del Servicio Bibliográfico de Wiener Laboratorios S.A.I.C*. 2005 N° 129. http://www.wiener-lab.com.ar/wiener rpt/nw_129.pdf
12. Llerena Rojas L. *Enfermedades cardiovasculares causan más del 30 por ciento de las muertes en Cuba*. *Juventud Rebelde*. 2011 Oct 17. <<http://www.juventudrebelde.cu/cuba/2011-10-17/enfermedades-cardiovasculares-causan-mas-del-30-por-ciento-de-las-muertes-en-cuba/>> [consulta: 30 Nov 2012].
13. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. MINSAP. *Anuario estadístico de Salud*. 2011.<http://files.sld.cu/dne/files/2012/04/anuario-2011-e.pdf>
14. Eblen Zajjur A, Eblen Zajjur M. Cálculo de la concentración de colesterol de la lipoproteína de baja densidad: análisis de regresión versus fórmula de Friedewald. *Rev méd Chile*. 2001; 129(11):1263-1270. <http://www.fcs.uc.edu.ve/csbiomedicas/neurolab/Downloads/Friedewald.pdf>
15. Yofre P, Fuentealba S, Torrent M, Finocchietto P, Robelli M, Bórquez F et al. Intervalos de referencia de determinaciones bioquímicas en el laboratorio central del Hospital de Trelew. *Acta bioquím. clín. latinoam*. [revista en la Internet]. 2012 Mar [citado 2013 Abr 15]; 46(1): 15-22. Disponible en: <http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sciarttext&pid=S0325-29572012000100003&lng=es>
16. 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*. [revista en la Internet]. 2012 Mar [citado 2012 Sep 23]; 46(1): 31-38. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-29572012000100005&lng=es
17. Executive Summary of the 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). *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
18. *Clasificación estadística internacional de enfermedades y problemas relacionados con la salud: décima revisión (CIE-10)*, volúmenes 1, 2 y 3 en CD-Rom. *Rev. Esp. Salud Pública* [serial on the Internet]. 2004 Oct [cited 2014 Nov 27]; 78(5): 647-648. Disponible en : http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57272004000500009&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/S1135-57272004000500009>.

LDL-cholesterol values in an adult population of reference**SUMMARY**

Objective: To determine the reference levels of LDL-cholesterol by an enzymatic method and identify variations in the estimations of analyte according to Friedewald's formula.

Method: A descriptive study was performed from September 2013 to April 2014 in 159 ambulatory patients assisted in the central laboratory of "Saturnino Lora Torres" Teaching Surgical Clinical Provincial Hospital of Santiago de Cuba city, through the application of Kolmogorov-Smirnov's non-parametric statistical test.

Results: The group of patients aged from 15 to 44 (89/56%) predominated, associated with the male sex (121/76, 1%). The lowest reference for LDL-cholesterol was 1,4 mmol/L, and the highest 4,8mmol/L. The comparison of methods of direct homogenous determination versus the Friedewald's formula, was evaluated through an analysis of linear regression with $r=0,87$.

Conclusions: Reference values obtained for LDL-cholesterol, were not within the clinical ranges established for this analyte. Although the regression analysis showed a good correlation among the LDL-cholesterol values, determined by the direct method and Friedewald's formula, values were considerably lower in the latter until the cohort made.

Key words: Ambulatory patients, LDL-cholesterol lipoproteins, methods.

Dirección para la correspondencia: Dra. Karima M. Gondres. Laboratorio Clínico. Hospital Provincial "Saturnino Lora". Santiago de Cuba. Cuba

Correo electrónico: : ypaezc@ucilora.scu.sld.cu