

Valores de colesterol LDL en una población adulta de referencia

LDL cholesterol values in a reference mature population

Dra. Karima Maricel Gondres Legró, Dr. Jorge Calá Fernández, Dr. Lázaro Ibrahim Romero García, Dr. Yordanys Paez Candelaria y Dra. Soraya Rodríguez Borges

Hospital Provincial Docente Clínicoquirúrgico "Saturnino Lora Torres", Universidad de Ciencias Médicas, Santiago de Cuba, Cuba.

RESUMEN

Se llevó a cabo un estudio descriptivo de 205 usuarios del Laboratorio Central del Hospital Provincial Docente Clínicoquirúrgico "Saturnino Lora Torres" de Santiago de Cuba, desde diciembre del 2013 hasta igual periodo del 2014, a fin de determinar los niveles de referencia de colesterol LDL por el método enzimático e identificar variaciones en las estimaciones del analito según 2 metodologías. Se aplicó la prueba estadística paramétrica de Anderson Darling. Predominaron el sexo masculino, el adulto joven y los pacientes normopeso. Se establecieron los valores de referencia para el colesterol LDL por método directo de 1,37 a 4,89 mmol/L para la población general. Se obtuvo un coeficiente de correlación de Pearson de 0,82 entre el método directo y la fórmula de Friedewald. Los valores obtenidos no se encontraron contenidos en el rango clínico establecido para este analito y aunque ambas metodologías se asociaron, dichos valores fueron marcadamente inferiores para el método calculado.

Palabras clave: lipoproteínas, colesterol LDL, método directo, fórmula de Friedewald, atención secundaria de salud.

ABSTRACT

A descriptive study of 205 users of the Central Laboratory of "Saturnino Lora Torres" Teaching Clinical Surgical Provincial Hospital in Santiago de Cuba was carried out from December, 2013 to the same period in 2014, in order to determine the reference levels of LDL cholesterol for the enzymatic method and identify estimates variations of analito according to 2 methodologies. Anderson Darling's parametric statistical test was applied. Male sex, young adult and the patients with normal weight prevailed. The reference values were established for LDL cholesterol by direct method from 1.37 to 4.89 mmol/L for the general population. A Pearson correlation coefficient of 0.82 was obtained between the direct method and the Friedewald formula. The obtained values were not contained in the established clinical range for this analito and although both methodologies were associated, such values were markedly inferior for the calculated method.

Key words: lipoproteins, LDL cholesterol, direct method, Friedewald formula, secondary health care.

INTRODUCCIÓN

Los niveles de referencia son un conjunto de valores de magnitud medible, obtenidos de un grupo de individuos o de referencia. El comité de expertos de la Federación Internacional de Química Clínica (IFCC, por sus siglas en inglés) define este grupo como aquellas personas que pertenecen a la comunidad servida por el laboratorio en cuestión y caracterizada fundamentalmente por disfrutar de un estado de salud definido por el propio investigador, no "absoluto". Todos los individuos que cumplan las condiciones de inclusión definidas por el estudio constituyen la población de referencia. Es por ello que para obtener el máximo beneficio y establecer límites de referencia tanto de salud como de enfermedad, en el laboratorio se debe controlar la variabilidad biológica y preanalítica, teniendo en cuenta los factores analíticos.¹⁻³

Debido a la diversidad de instrumentación, metodologías, reactivos y poblaciones es importante que los especialistas de los laboratorios determinen sus propios valores de referencia y desempeñen un papel relevante en esta tarea, mediante la determinación de parámetros relacionados con enfermedades crónicas no transmisibles, tales como aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares (ECV).^{1,3,4}

Ahora bien, el colesterol es uno de los analitos más estudiados, en específico el que está unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL-c);¹ avalado por estudios epidemiológicos y de intervención como mejor predictor de la enfermedad cardiovascular y coronaria que el colesterol total (CT).^{5,6} Sobre estas evidencias se han apoyado las guías de práctica clínica, donde se considera el LDL-c como el objetivo terapéutico principal y se establece en función del nivel de riesgo del paciente, un nivel objetivo definido.⁷

En Cuba, la enfermedad isquémica y la insuficiencia cardiaca constituyen 80 % de las muertes por afecciones del corazón.⁸ Así, durante el 2013, en Santiago de Cuba hubo 273 fallecimientos,⁹ siendo la segunda provincia del país con la tasa más alta después de Ciudad de la Habana.

La mayoría de los laboratorios clínicos evalúan la concentración de LDL-c mediante la fórmula de Friedewald, la cual permite estimar el valor de la concentración de las LDL a partir de los valores plasmáticos del colesterol total, del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) y de los triglicéridos (TG),¹⁰ con una imprecisión analítica e inexactitud elevada, que acumula la de la suma de estas 3 determinaciones, lo que conlleva a la subestimación del valor real de LDL-c calculado y ocasiona un error en la estimación de este; por tanto, algunos pacientes pueden ser catalogados como sanos sin serlo.²

Recientemente se han desarrollado nuevos métodos homogéneos de tercera generación para determinar directamente el LDL-c o método enzimático, que parece aportar 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 tanto, tienen un bajo coeficiente de variación y error analítico, lo cual proporciona datos más exactos y precisos con mayor rapidez.^{2,11,12}

En Santiago de Cuba existen valores de referencia de LDL-c determinados por otros investigadores mediante el método calculado, o se informan los intervalos de

referencia de los prospectos comerciales del reactivo sin ninguna verificación que permita la transferencia de estos valores a la población que recibe el servicio del laboratorio, la cual desconoce la magnitud de las variaciones en los valores de referencia para este analito por el método directo. Esta situación ha motivado realizar este estudio, dada la importancia que actualmente tiene identificar uno de los factores de riesgo más importantes de enfermedad cardiovascular. Por otra parte, los valores de referencia brindan la posibilidad de ser utilizados en la atención médica debido a que confirman hipótesis diagnósticas, permiten la pesquisa de situaciones de riesgo y aportan información de valor pronóstico.

MÉTODOS

La metodología seguida para este estudio se basó en los lineamientos de la IFCC para la determinación de los intervalos de referencia en el laboratorio clínico.³

Se realizó un estudio descriptivo de 205 pacientes ambulatorios, con edades comprendidas entre 15-44 años, que acudieron a la consulta externa del Laboratorio Central del Hospital Provincial Docente Clínicoquirúrgico "Saturnino Lora Torres" de Santiago de Cuba, desde diciembre del 2013 hasta igual periodo del 2014.

Las variables analizadas fueron: edad, sexo, índice de masa corporal (IMC) y como analito el colesterol LDL, cuya medición se realizó por el método enzimático y la fórmula de Friedewald.

Se excluyeron los pacientes con enfermedades crónicas no transmisibles, tales como hepatopatía crónica, enfermedad hematológica, en especial cuadros de ictericia, hemólisis, insuficiencia renal, diabetes mellitus, dislipidemias, hiperuricemia o gota; síndrome de malabsorción, disfunción de la tiroides, mujeres en estado de gestación o en periodo de lactancia. También aquellos que presentaran cirugía y transfusión reciente (2 meses), con tratamiento farmacológico para disminuir el colesterol, así como anticonceptivos orales o esteroides 3 días previos al análisis.³

Las muestras de sangre se tomaron de una vena del antebrazo con jeringuillas plásticas desechables, previa asepsia del área a puncionar y se colectaron en tubos de centrífugas de cristal, sin anticoagulante. Posteriormente, se centrifugaron a 2 500 r.p.m, durante 10 minutos. Al suero obtenido se le determinaron los triglicéridos, el colesterol total, el colesterol de lipoproteínas de alta densidad y colesterol de lipoproteínas de baja densidad. Todos se procesaron de inmediato en un analizador Hitachi 902. Se utilizó el calibrador universal Cfas para las determinaciones de colesterol total y triglicéridos, así como el calibrador HDL/LDL-C plus del estuche del reactivo para HDL-c y LDL-c.

Se estimaron la media y desviación estándar; se verificó si la curva de distribución de valores seguía el modelo gaussiano mediante el test de Anderson-Darling.³ Se realizó el cálculo de los intervalos de referencia según el método paramétrico, con un nivel de significación $\alpha=0,05$. La diferencia de medias para muestras apareadas entre el método directo y el calculado se llevó a cabo a través de la aplicación de la prueba t-student, con igual nivel de significación. Se estimó el coeficiente de correlación lineal de Pearson (r) para las variables de LDL-c (método directo y calculado), con el objetivo de precisar la existencia o no de relación conjunta entre las 2 variables.

RESULTADOS

En la tabla 1 se observa un promedio de edad de 43 años y un predominio del grupo etario de 15-44 años, con 103 pacientes (50,2 %), seguido por el de 45-64 años (92 para 44,9 %). En cuanto al sexo, 121 (59,0 %) pertenecían al masculino y 86 (41,0 %) al femenino.

Tabla 1. Pacientes según edad y sexo

| Grupos etarios (en años) | Sexo | | | | | |
|-----------------------------|----------|------|-----------|------|-------|------|
| | Femenino | | Masculino | | Total | |
| | No. | % | No. | % | No. | % |
| 15-44 | 41 | 48,8 | 62 | 51,2 | 103 | 50,2 |
| 45-64 | 34 | 40,5 | 58 | 47,9 | 92 | 44,9 |
| 65 y más | 9 | 10,7 | 1 | 0,80 | 10 | 4,90 |
| Total | 84 | 41,0 | 121 | 59,0 | 205 | 100 |

Porcentaje calculado sobre la base del total de columnas χ^2 (prob = 0,05)

Los valores de referencia de colesterol LDL sin hacer discriminaciones por edad para el sexo femenino, representado por 84 mujeres obtuvieron un promedio de 3,07 mmol/L y se halló 1,23 mmol/L para la referencia inferior, así como 4,91 mmol/L para la superior. Para el sexo masculino con 121 participantes, un promedio de valores de 3,17 mmol/L, se halló 1,47 mmol/L para la referencia inferior y 4,87 para la superior (tabla 2).

Tabla 2. Niveles de referencia propuestos para el analito colesterol LDL por método directo según sexo

| Sexo | No. | Media | Límite inferior (mmol/L) | Límite superior (mmol/L) | Desviación estándar |
|-----------|-----|-------|-----------------------------|-----------------------------|------------------------|
| Femenino | 84 | 3,07 | 1,23 | 4,91 | 0,94 |
| Masculino | 121 | 3,17 | 1,47 | 4,87 | 0,87 |

Determinación paramétrica de intervalos de referencia según IFCC $p > 0,05$
Rango de referencia del fabricante: 2,59-3,4 mmol/L

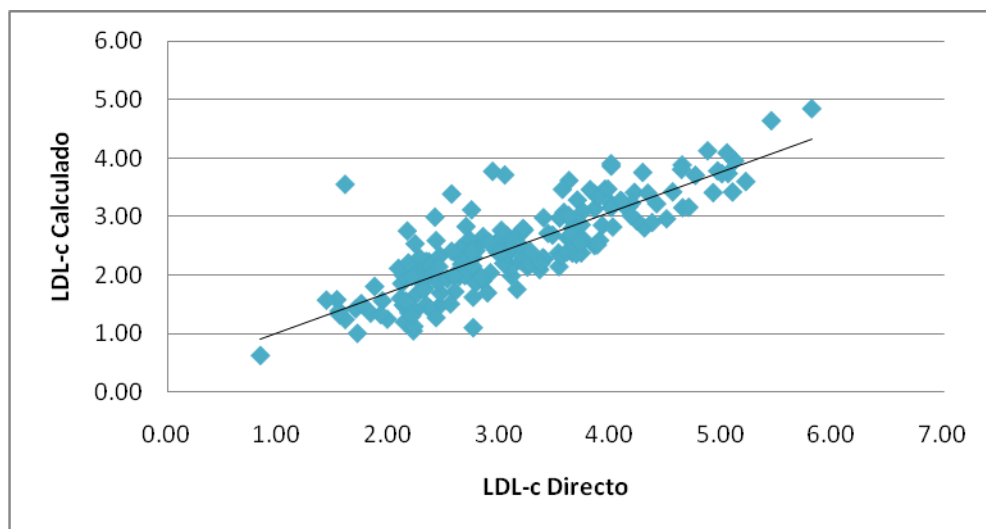
Obsérvese en la tabla 3 que para el método directo se notificaron valores de media, límite inferior, superior y desviación estándar de 3,13; 1,37; 4,89 y 0,89, respectivamente. En tanto, con el método de Friedewald se obtuvieron valores de 2,49; 1,02; 3,95 y 0,75, respectivamente, con diferencia significativa entre medias para ambos métodos analíticos ($p < 0,05$).

Tabla 3. Valores de referencia colesterol LDL, determinados por el método directo y la fórmula de Friedewald

| Método | No. | Media | Límite inferior (mmol/L) | Límite superior (mmol/L) | Desviación estándar |
|------------|-----|-------|-----------------------------|-----------------------------|------------------------|
| Directo | 205 | 3,13 | 1,37 | 4,89 | 0,89 |
| Friedewald | 205 | 2,49 | 1,02 | 3,95 | 0,75 |

Determinación paramétrica de intervalos de referencia según IFCC $p < 0,05$
Rango de referencia del fabricante para LDL-c directo: 2,59-3,4 mmol/L
Rango de referencia estimado: 3,9-4,9 mmol/L

La correlación entre ambas metodologías fue positiva: $r=0,82$ para un nivel de confianza de 99 % (figura).



$r : 0, 82$ ($p = 0,000$)

Fig. Análisis de regresión lineal y correlación de los valores de LDL-colesterol obtenidos por la determinación directa y la fórmula de Friedewald

DISCUSIÓN

Según el total de participantes en este estudio, el tamaño de la muestra se consideró adecuado para la obtención de valores de referencia,^{3,4} pero predominó el sexo masculino y el adulto joven. Este predominio al seleccionar la muestra, pudiera estar condicionado porque la mayoría de los pacientes del sexo masculino eran supuestamente sanos y las féminas padecían de enfermedades clasificadas como criterios de exclusión. Resultado que coincide con lo hallado por Torres *et al*¹³ y difiere de lo encontrado en la investigación realizada por Querales *et al*¹⁴ donde predominó el sexo femenino (62,2 %). Por otra parte, el número de integrantes por grupos etarios no fue equitativo, puesto que las personas mayores de 50 años, por lo general, sufren algunas enfermedades crónicas no transmisibles como las citadas anteriormente. Hasta el momento la IFFC no ha llegado a un consenso, y actualmente los individuos de referencia en este tipo de estudio llegan hasta los 65 años de edad.¹²

Después de realizado el test de Anderson Darling,² para determinar si el sexo se ajustaba a la distribución normal, según el análisis de colesterol LDL por el método directo se obtienen valores que muestran una diferencia mínima en cuanto a la media para ambos sexos; resultados que coinciden con lo referido en la bibliografía médica consultada, que muestra un perfil lipídico menos favorable en hombres que en mujeres;¹⁵ sin embargo, Beltrán *et al*¹⁶ mostraron una unidad de valores promedio superiores en las féminas. En estos resultados no hubo diferencias significativas entre la media de ambos sexos para un nivel de confianza de 95 %, dado por el valor de $p > 0,05$. Bibliografías sobre los reactivos usados en el laboratorio referido en este estudio para la determinación de LDL-c por método directo,¹⁷ no reflejan valores de referencia en cuanto a sexo o grupos etarios, pero sí de la población en general.

De hecho, para la obtención de estimaciones paramétricas fiables,² se comprobó que los valores obtenidos en la muestra total de referencia se ajustan a la distribución normal, según el análisis de colesterol LDL por el método enzimático directo y calculado,

respectivamente. Con el método directo se observó que en la referencia inferior hubo un corrimiento hacia los valores menores y en la superior resultó un valor que se consideró elevado, según la recomendación del panel de expertos del Programa Nacional para la Educación sobre el Colesterol (NCEP, por sus siglas en inglés),¹⁸ valores obtenidos que no se encontraron contenidos en los rangos dados como referencia, resultado que coincidió con el de Yofre *et al.*⁴

Esta tendencia es susceptible de ser estudiada con mayor profundidad en la población, dado que individuos de referencia usados para establecer los valores plasmados en la bibliografía interna del reactivo LDL-C enzimático son distintos a la población estudiada, lo que pudiera haber ejercido influencia en este resultado. Esto coincide con lo planteado por Ricart,¹² quien refiere que "Algunos límites de referencia son a la vez valores de decisión clínica", que representan valores umbral por encima o por debajo de los valores de referencia establecidos.

Cabe decir que el coeficiente de correlación de Pearson mostró muy buena asociación o una correlación positiva y significativa entre estas 2 metodologías evaluadas, resultados que se correspondieron con algunos estudios donde en el análisis de regresión lineal simple, la ecuación obtenida al comparar la determinación homogénea directa con la fórmula de Friedewald fue la siguiente: $y=0,994x$;^{14, 19} el promedio de las concentraciones de LDL-c obtenidas mediante el método enzimático (3,13 mmol/L) resultó en todos los casos superior a los promedios logrados por el método de Friedewald (2,49 mmol/L), lo cual demostró que por cada unidad de cambio del LDL directo, el LDL calculado aumentó en 0,82, para un nivel de significación de 0,000. Resultados similares obtuvieron Teerakanchana *et al.*,²⁰ quienes mostraron evidencias de que los ensayos directos homogéneos suplantán la fórmula de Friedewald, en aquellos casos donde su aplicación no sea válida.

Finalmente, no se precisaron diferencias de los valores de LDL-c entre los 2 sexos por el método enzimático-directo. Los valores de referencia obtenidos para la población en general no se encontraron en el rango clínico establecido por el fabricante para este analito y ambas metodologías para la determinación de LDL-c se asociaron, pero con valores marcadamente inferiores para el método calculado.

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 [citado 8 Dic 2015]; 49(2).
2. Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. Valores de referencia. España: SEQC; 2013.
3. 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.
4. 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 bioquim clin latinoam. 2012 [citado 15 Abr 2013]; 46(1).

5. Van Deventer HE, Greg Miller W, Myers GL, Sakurabayashi I, Bachmann LM, Caudill SP 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 bioquim clin latinoam*. 2011; 45(4):773-84.
6. Armas Rojas NB, de la Noval García R, Dueñas Herrera A, Castillo Nuñez JC, Suárez Medina R, Castillo Guzmán A. Estimación del riesgo cardiovascular mediante tablas de la Organización Mundial de la Salud. Área de salud "Héroes del Moncada". 2011. *Rev Cubana Cardiol Cir Cardiovasc*. 2014 [citado 15 Abr 2013]; 20(1).
7. Argüeso Armesto R, Díaz Díaz JL, Díaz Peromingo JA, Rodríguez González A, Castro Mao M, Diz Lois F. Lípidos, colesterol y lipoproteínas. *Galicía Clin*. 2011[citado 15 Abr 2013]; 72 (Supl 1).
8. 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 [citado 15 Abr 2013]; 14(2).
9. Ministerio de Salud Pública. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario estadístico de Salud 2013. La Habana: MINSAP; 2014.
10. Prabhat Kumar N. Calculated low density lipoprotein-cholesterol: friedewald's formula versus other modified formulas. *International Journal of Life Science and Medical Research*. 2014; 4(2):25-31.
11. Martin SS, Blaha MJ, Elshazly MB, Toth PP, Kwiterovich PO, Blumenthal RS et al. Comparison of a novel method vs the friedewald equation for estimating low-density lipoprotein cholesterol levels from the standard lipid original investigation. *JAMA*. 2013; 310 (19):2061-8.
12. Ricart Álvarez E. Teoría de valores de referencia. 2013. [citado 15 Abr 2013].
13. Torres Pérez L, Santana MO, Bermúdez M, Álvarez B. Comportamiento del lipidograma en pacientes venezolanos atendidos durante un año por el convenio Cuba - Venezuela en el laboratorio clínico del CIS La Pradera. *Memorias Convención Internacional de Salud Pública*. Cuba Salud. 2012.
14. 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):31-8.
15. Perfil lipídico: valores de referencia en Manizales. *Revista Medicina de Caldas*. Colombia. 2011; 11:1-5.
16. Beltrán Núñez AJ, Fortich Revollo AJ, Corrales Santander HR, Pérez Rodríguez TM. Valores de referencia del colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad en adultos sanos. Cartagena de indias. Colombia. *Revista de Ciencias Biomédicas*. 2013 [citado 15 Abr 2013]; 4(2).
17. Literatura interna del kit comercial de reactivo Centis Diagnósticos para determinación cuantitativa de Colesterol LDL. Aplicación Hitachi 902. 2011.

18. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). *Circulation*. 2002; 106 (25): 3143-21.
19. Malve H. Comparison of direct versus Friedewald estimation of LDL cholesterol: Experience in Indian hyperlipidemic patients. *BCAIJ*. 2014; 8(3):77-81.
20. Teerakanchana T, Puavilai W, Suriyaprom K, Tungtrong-chitr R. Comparative study of LDL-cholesterol levels in thai patients by the direct method and using the Friedewald formula. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2007; 38(3): 519-27.

Recibido: 23 de marzo de 2016.

Aprobado: 19 de abril de 2016.

Karima Maricel Gondres Legró. Hospital Provincial Docente Clínicoquirúrgico "Saturnino Lora Torres", avenida Libertadores s/n, entre calles 4ta y 6ta, reparto Sueño, Santiago de Cuba, Cuba. Correo electrónico: ypaezc@ucilora.scu.sld.cu