Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana
ISSN: 0325-2957
ISSN: 1851-6114
actabioq@fbpba.org.ar
Federación Bioquímica de la Provincia de Buenos Aires
Argentina

Saldaña Orejón, Italo Moisés; Benítes Ricra, Miguel Ángel

Medición directa *versus* el valor estimado del colesterol de LDL por las ecuaciones de Friedewald, Friedewald modificada y de regresión

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana, vol. 54, núm. 3, 2020, Julio-Septiembre, pp. 267-277
Federación Bioquímica de la Provincia de Buenos Aires
Argentina

Disponible en: https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=53564518003

Cómo citar el artículo
Número completo
Más información del artículo
Página de la revista en redalyc.org

Sistema de Información Científica Redalyc
Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Medición directa *versus* el valor estimado del colesterol de LDL por las ecuaciones de Friedewald, Friedewald modificada y de regresión

Italo Moisés Saldaña Orejón[1a,b]*, Miguel Ángel Benítes Ricra[2c]

[1] Magister en Docencia Universitaria. Tecnólogo Médico.
[2] Bachiller en Tecnología Médica.

[a] Docente e investigador de la Universidad Norbert Wiener, Facultad de Ciencias de la Salud, Escuela Profesional de Tecnología Médica. Lima, Perú.
[b] Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins-Departamento de Patología Clínica-Servicio de Bioquímica. Lima, Perú.
[c] Hospital Militar Central del Perú. Lima, Perú.

* Autor para correspondencia.

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

Diversos estudios evidencian la asociación entre los niveles elevados del colesterol de LDL (cLDL) y el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Con el objetivo de comparar los valores de cLDL obtenidos mediante la medición directa y los valores estimados por las ecuaciones de Friedewald tradicional, modificada y de regresión, se valoró el cLDL de 4.621 pacientes mediante el ensayo directo en el autoanalizador ADVIA 1800. Dichos resultados se agruparon en los estados de normolipemia, hipercolesterolemia, hiperlipemia mixta e hipertrigliceridemia y se establecieron diferencias de estimación con las mencionadas fórmulas en el total de la muestra y en los niveles de decisión clínica para el cLDL. Las tres fórmulas presentaron correlación significativa con el método directo en la totalidad de la muestra; sin embargo, cuando los niveles de triglicéridos de las muestras superaron los 200 mg/dL, la diferencia entre la fórmula de Friedewald y el método directo resultó -11,94%, y llegó a -19,13% para el nivel de triglicéridos mayor de 400 mg/dL. Por otro lado, las ecuaciones de Friedewald modificada y de regresión se vieron afectadas en menor cuantía por el nivel de triglicéridos. Las fórmulas de regresión y de Friedewald modificada se constituyen como alternativas razonables para estimar el cLDL y presentan buena concordancia con el método directo, incluso en niveles altos de colesterol y triglicéridos.

Palabras clave: Colesterol de LDL; Enfermedad cardiovascular aterosclerótica; Niveles de decisión clínica; Cálculo de colesterol de LDL

Direct measurement versus estimated LDL cholesterol value by Friedewald, modified Friedewald and regression equations

Abstract

Several studies show the association between high LDL cholesterol (LDLc) levels and the risk of developing atherosclerotic cardiovascular disease. In order to compare the LDLc values obtained by direct measurement and the values estimated by the traditional, modified and regression Friedewald equations, the LDLc of 4,621 patients was assessed by means of the direct

test in the ADVIA 1800 autoanalyzer.These results were grouped into the states of normolipemia, hypercholesterolemia, mixed hyperlipemia and hypertriglyceridemia, establishing differences in estimation with the aforementioned formulas in the total sample and in clinical decision levels for LDLc. The three formulas showed a significant correlation with the direct method in the entire sample; however, when the triglyceride levels of the samples exceeded 200 mg/dL, the difference between Friedewald's formula and the direct method was -11.94% reaching -19,13% for the triglyceride level greater than 400 mg/dL, while the modified Friedewald and regression equations were affected to a lesser extent by the triglyceride level. Regression and modified Friedewald formulas are constituted as reasonable alternatives to estimate LDLc and have good agreement with the direct method, even at high cholesterol and triglyceride levels.

Keywords: LDL cholesterol; Atherosclerotic cardiovascular disease; Clinical decision levels; LDL cholesterol calculation

Medição direta versus valor estimado do colesterol LDL pelas equações de Friedewald, Friedewald modificada e de regressão

Resumo

Vários estudos evidenciam a associação entre níveis elevados do colesterol LDL (cLDL) e o risco de desenvolver doença cardiovascular aterosclerótica. Visando comparar os valores de cLDL obtidos através da medição direta e os valores estimados pelas equações de Friedewald tradicional, modificada e de regressão, o cLDL de 4.621 pacientes foi avaliado por meio do teste direto no analisador automático ADVIA 1800. Tais resultados foram agrupados nos estados de normolipemia, hipercolesterolemia, hiperlipemia mista e hipertrigliceridemia, estabelecendo-se diferenças na estimativa com as fórmulas mencionadas no total da amostra e nos níveis de decisão clínica para cLDL. As três fórmulas apresentaram correlação significativa com o método direto em toda a amostra, no entanto, quando os níveis de triglicerídeos das amostras excederam 200 mg/dL, a diferença entre a fórmula de Friedewald e o método direto foi de -11,94% atingindo -19,13% para o nível de triglicerídeos superior a 400 mg/dL. Por outra parte, as equações de Friedewald modificada e de regressão foram afetadas em menor grau pelo nível de triglicerídeos. As fórmulas de regressão e de Friedewald modificada se constituem como alternativas razoáveis para estimar o cLDL, e apresentam boa concordância com o método direto, mesmo em níveis elevados de colesterol e triglicerídeos.

Palavras chave: Colesterol de LDL; Doença cardiovascular aterosclerótica; Níveis de decisão clínica; Cálculo do colesterol LDL

Introducción

Diversos estudios epidemiológicos y clínicos evidenciaron la asociación entre el incremento de la concentración sérica del colesterol asociado a las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y la elevada incidencia de eventos cardiovasculares. Asimismo, la mayoría de las guías clínicas para el manejo de dislipidemias consideran que los niveles del cLDL representan un criterio importante para determinar el riesgo aterogénico y para definir la meta de la terapia hipolipemiante; por lo tanto, dada su importancia clínica, los laboratorios deberían disponer de métodos confiables y estandarizados para su medida rutinaria (1) (2) (3).

El método de beta-cuantificación, considerado como de referencia para la determinación sérica del cLDL, es de uso muy limitado debido a que precisa de una ultracentrifugación, la cual no está al alcance de la mayoría de los laboratorios de rutina, además de representar una metodología muy laboriosa que consume mucho tiempo y requiere grandes volúmenes de muestras (4) (5).

Un método bastante común para determinar la concentración de cLDL es la precipitación con agentes químicos como heparina, polivinilsulfato, sulfato de dextrán o polímeros anfipáticos inespecíficos. Luego de la precipitación, el cLDL se calcula como la diferencia entre el colesterol total en suero y el sobrenadante (no cLDL). Estos ensayos, además de laboriosos y tediosos, presentan limitaciones, pues existen evidencias que en casos de muestras con triglicéridos elevados se corre el riesgo de precipitar otras fracciones ricas en colesterol. Además, pueden presentar interferencia negativa con los ácidos grasos libres, sumado a que estos métodos no pueden automatizarse completamente. Todo ello se traduce en una inadecuada exactitud o especificidad del método (6).

En los últimos años se han introducido en el mercado los denominados métodos directos homogéneos, que emplean reactivos que miden selectivamente el cLDL. Sus mayores ventajas son poder automatizarse completamente y presentar una buena concordancia con el método de referencia, pero la accesibilidad a estos métodos todavía es limitada en los laboratorios clínicos, debido a los altos costos de los reactivos (6).

Existe una forma de estimar indirectamente la concentración del cLDL sin necesidad de medirlo a través de la fórmula de Friedewald que precisa de las concentraciones del colesterol total, del colesterol de las lipoproteínas de alta densidad y de los triglicéridos. Aunque es un método muy práctico y de costo nulo, esta fórmula presenta una notable desviación cuando la concentración sérica de triglicéridos se encuentra elevada (7) (8).

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 estas ha aportado pruebas suficientes para reemplazarla (9) (10).

Recientemente en la Argentina, Verona *et al.* propusieron una nueva ecuación para estimar la concentración plasmática del cLDL basada en la fórmula de Friedewald con el agregado de un término logarítmico para corregir la desviación que sufre esta fórmula en concentraciones elevadas de triglicéridos. Para ello, los autores compararon los valores de cLDL determinados por un método de precipitación con sulfato de polivinilo en 100 muestras de pacientes con la mencionada fórmula modificada. De esta manera, se obtuvo una mejora notable en la estimación del cLDL (11).

También en el Perú se realizó un estudio de concordancia de 4.644 estudios de cLDL de pacientes ambulatorios valorados mediante un ensayo directo homogéneo con los valores estimados por las ecuaciones de Friedewald, Anandaraja, Chen, Vujovic, Córdova y de regresión. En él se obtuvo un grado de acuerdo mayor para la ecuación de regresión, además de presentar menor sesgo, menor error sistemático en los tres niveles de decisión clínica para el cLDL y una mejor *performance* para estimar el cLDL en concentraciones de triglicéridos elevadas (12) (13).

Teniendo en cuenta que la medición del cLDL en la mayoría de los laboratorios se continúa realizando mediante el uso de métodos de precipitación o estimándola con la fórmula de Friedewald, el presente estudio se realizó con el objetivo de comparar los valores de cLDL obtenidos mediante la medición directa homogénea y los valores estimados por las ecuaciones de Friedewald tradicional, Friedewald modificada y de regresión. Además, se propuso determinar la influencia que ejercen los niveles de colesterol y triglicéridos sobre dichas ecuaciones, en pacientes ambulatorios.

Materiales y Métodos

Sujetos de estudio y recolección de la muestra

Se realizó un estudio observacional y transversal, conformado por una población de 4.621 sujetos (1.881 hombres y 2.740 mujeres), con edades comprendidas entre 18 y 82 años, con una media de 58,1±15,5 años, que se atendieron en forma ambulatoria y se sometieron a la medición del perfil lipídico en el laboratorio central del Hospital Edgardo Rebagliati Martins de Lima, Perú, durante el período de julio a diciembre de 2019.

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 r.p.m. 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 (8-12 horas) fueron excluidos de la investigación (14).

Instrumentación y reactivos

Los perfiles de lípidos fueron valorados en el autoanalizador ADVIA 1800 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 (15). La concentración sérica de triglicéridos se determinó mediante la técnica enzimática en tres pasos de Fossati con un punto final de Trinder (16). Las concentraciones de cHDL y cLDL se cuantificaron por un 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 colesterol-oxidasa mediante una reacción no formadora de color. Un segundo detergente solubiliza las lipoproteínas de interés y se cuantifica espectrofotométricamente mediante las reacciones acopladas descriptas para el colesterol total (6).

El analizador fue calibrado previamente al estudio de acuerdo a las recomendaciones del fabricante. Para el estudio de la calidad analítica del método directo para cuantificar cLDL se calculó la imprecisión del mismo mediante el coeficiente de variación analítica (CV). Para ello, se midió la concentración de cLDL de sueros controles BIO-RAD® de dos niveles

de decisión, veinte veces seguidas, para obtener la imprecisión intraserial y durante 30 días seguidos para la interserial. La imprecisión total del método se determinó como la suma de la imprecisión intraserial e interserial. También se determinó la inexactitud o error sistemático del método mediante el porcentaje de la diferencia entre el valor de cLDL obtenido de un control de calidad externo internacional (RIQAS) y el valor de consenso. El error total expresado en porcentaje se calculó mediante la siguiente relación: [(% inexactitud) + 1,96 CV total] (17) (18).

Hay que considerar que los requisitos de calidad recomendados por el Programa de Educación Americano en Colesterol (NCEP) corresponden a una de imprecisión <±4%; una inexactitud <±4% y un error total <±12% (4).

La estimación del cLDL se realizó mediante las siguientes ecuaciones:

Friedewald *et al.* (19)**:**
cLDL (mg/dL)=CT (mg/dL) – cHDL (mg/dL) – TG/5 (mg/dL)

Friedewald modificada (11):
cLDL(mg/dL)=cLDL (mg/dL) obtenido por la fórmula de Friedewald + 7,0787* lnTG (mg/dL) – 23,527

Donde lnTG representa el logaritmo natural de la concentración de triglicéridos. (La obtención de la ecuación se detalla más adelante).

Ecuación de regresión múltiple (12):
cLDL (mg/dL)=0,974 x CT (mg/dL) – 0,160 x TG (mg/dL) – 0,968 x cHDL (mg/dL) +5,361

Análisis estadístico

Las variables fueron expresadas como rango y media ± desviación estándar (DE). Las correlaciones para asociaciones entre el método directo y las distintas ecuaciones fueron realizadas según el coeficiente *r* de Pearson.

En el total de los datos se determinaron las diferencias entre los valores estimados por las ecuaciones y el valor medido por el método directo, mientras que la precisión se determinó como ± una DE de esta diferencia.

Para proceder a la comparación entre la determinación directa del cLDL y las fórmulas de estimación, las 4.621 muestras se clasificaron en cuatro grupos de acuerdo a las concentraciones del colesterol total y de triglicéridos: normolipemia (CT≤220, TG≤200 mg/dL; n=40), hipercolesterolemia (CT>220, TG≤200 mg/dL; n=54), hiperlipemia mixta (CT>220, TG>200 mg/dL; n=93) e hipertrigliceridemia (CT≤220, TG>200 mg/dL; n=60).

Para establecer la forma en la que los valores de las fórmulas a evaluar variaban en función de los valores del método directo homogéneo, se empleó el *test* de regresión de Passing-Bablock, que permitió expresar dicha relación por una ecuación de regresión lineal (y=bx + a), de tal forma que sustituyendo "x" por valores de interés clínico para el cLDL (100 mg/dL, 130 mg/dL y 160 mg/dL) se obtuvieron los valores de estimación para cada fórmula y, por diferencia, se predijeron los errores en los tres valores de corte mencionados. Dichos errores se expresaron en porcentaje y se calcularon para la totalidad de la muestra y para los grupos normo y dislipémicos (20).

Por último, para evaluar con más detalle el efecto del incremento de los triglicéridos sobre las estimaciones de cLDL por las fórmulas en mención, la muestra se clasificó 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. Para los 5 grupos se valoraron la exactitud y precisión de las estimaciones, además de las diferencias medias relativas y porcentuales entre las estimaciones por las fórmulas y la determinada por el método directo, para lo cual se recurrió a la estadística de correlación concordancia de Lin (CCC). Este coeficiente 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 (21) (22).

El análisis estadístico se valoró mediante el *software* MedCalc versión 15.11.4, y se consideraron significativos los valores de $p<0,05$.

Resultados

El método directo homogéneo presentó una imprecisión intraserial de 1,42% para el control nivel 1 y 0,9% para el control nivel 2, mientras que la imprecisión interserial resultó ser de 1,8% para el control nivel 1 y 1,1% para el control nivel 2. De esta manera se obtuvo una imprecisión total del método de 3,3% y 2,1% para los sueros controles BIO-RAD® de los niveles de decisión 1 y 2 respectivamente.

La inexactitud (o error sistemático del método) obtenida mediante el porcentaje de la diferencia entre el valor de cLDL correspondiente a un control de calidad externo internacional (RIQAS) y el valor de consenso del grupo fue de -2,2%.

Utilizando el mayor valor de imprecisión total se calculó el error total del método y se obtuvo un valor de 5,5%. Estos resultados cumplen los requisitos de calidad de imprecisión, inexactitud y error total reco-

mendados por el Programa de Educación Americano en Colesterol (NCEP).

Para establecer la fórmula de Friedewald modificada se realizó un gráfico (Fig. 1, panel A) entre la diferencia del cLDL determinado por el método directo y el estimado por la fórmula de Friedewald (eje y) respecto a la concentración de triglicéridos (eje x), donde se observó una clara dependencia logarítmica entre ambas variables. Posteriormente se realizó la transformación logarítmica del eje x (Fig. 1, panel B) y allí se apreció una relación lineal entre las variables, de tal forma que para estimar el cLDL se debería sumar al cLDL obtenido por la fórmula de Friedewald, el término 7,0787*ln (TG) - 23,527.

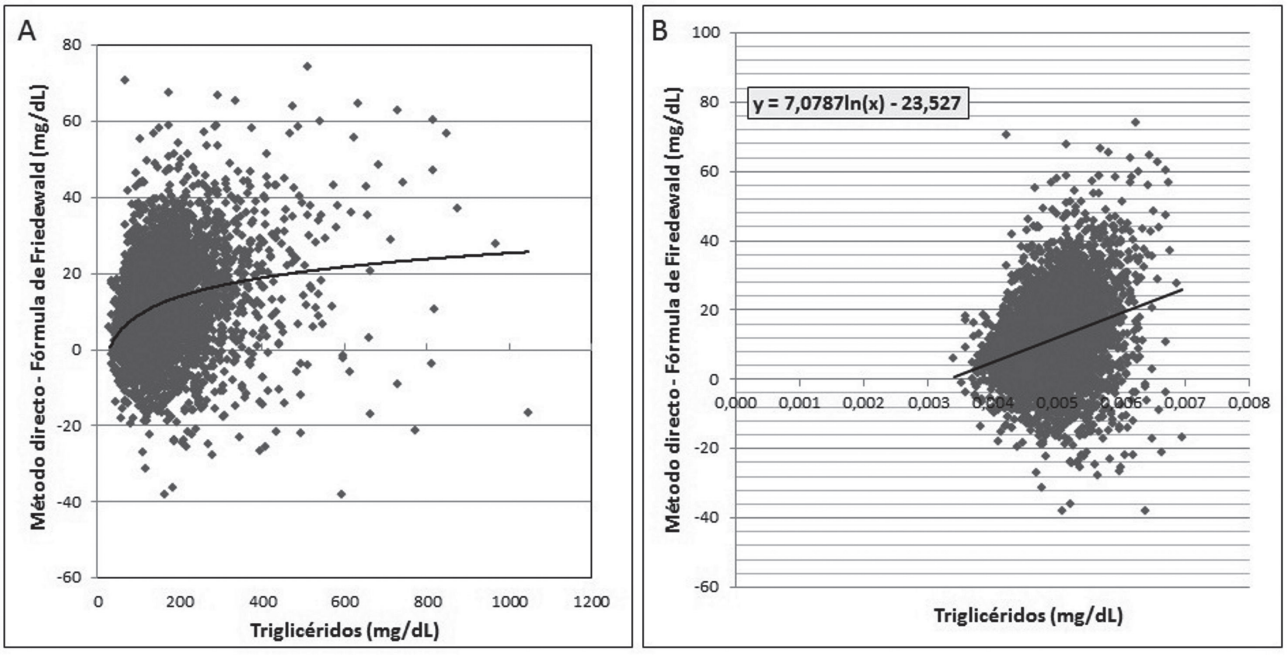
En la Tabla I se expone un resumen de las concentraciones de los lípidos y lipoproteínas de la totalidad de los datos y de los subgrupos estudiados.

Las diferencias medias entre los valores estimados en la totalidad de la muestra por las ecuaciones y el determinado por el método directo, resultaron menores para las ecuaciones de Friedewald modificada (0,016 mg/dL) y de regresión múltiple (-2,9 mg/dL), mientras que la fórmula de Friedewald tradicional presentó una diferencia mayor correspondiente a -11,5 mg/dL. La DE de dichas diferencias (imprecisión) resultó de 12,3, 11,8 y 11,9 mg/dL para la ecuación de Friedewald, Friedewald modificada y de regresión, respectivamente.

Los métodos de estimación siguieron una relación lineal significativa (p<0,05) con el método directo en la totalidad de la población del estudio, y se obtuvo un valor de coeficiente de correlación (r=0,952) para las ecuaciones de regresión y de Friedewald modificada. Para el caso de la ecuación de Friedewald tradicional, el coeficiente de correlación resultó ser de r=0,948. En la Tabla I se muestran los valores del coeficiente de correlación en la totalidad de la población del estudio y cuando se estratificó por niveles de triglicéridos y de colesterol, se evidenciaron correlaciones significativas para todos los casos (p<0,005).

También en la Tabla I se expone el estudio de regresión de Passing-Bablok. En dicha tabla se presentan las ecuaciones de las rectas de regresión, las pendientes y las ordenadas en el origen entre la determinación directa y los tres métodos de estimación de cLDL. De las ecuaciones obtenidas se percibe que ninguna de las fórmulas tiene una identidad perfecta (y=x) con la medición directa del cLDL en el total de la muestra y en los grupos clasificados en base a los niveles del colesterol total y de triglicéridos (normolipemia, hipercolesterolemia, hiperlipemia mixta e hipertrigliceridemia).

Las diferencias porcentuales de cada método de estimación en los tres valores de corte para el cLDL (100, 130 y 160 mg/dL), en la totalidad de la muestra y en los grupos estudiados, se muestran en la Figura 2.



cLDL: colesterol asociado a las lipoproteínas de baja densidad, TG: triglicéridos, ln: logaritmo natural.

Figura 1. Panel A: *Relación logarítmica entre la diferencia del cLDL determinada por el método directo y por la fórmula de Friedewald vs. la concentración de triglicéridos.* Panel B: *Relación entre la diferencia del cLDL determinada por el método directo y por la fórmula de Friedewald vs. transformación logarítmica del eje x (concentración de triglicéridos).*

Tabla I. *Concentración de lípidos y estudio de regresión de Passing y Bablok entre el método directo vs. las fórmulas de Friedewald, Friedewald modificada y de regresión en la totalidad de la muestra y los grupos estudiados.*

Parámetro lipídico Media ± DE	*Totalidad de la población (n=4.621)*	*Normolipemia (n=3.203)*	*Hipercolesterolemia (n=416)*	*Hiperlipemia mixta (n=342)*	*Hipertrigliceridemia (n=660)*
Colesterol total (mg/dL)	178,8 ± 45,8	161 ± 32,3	246,3 ± 25,7	258,7 ± 37,1	181,1 ± 27,9
Triglicéridos (mg/dL)	159,9 ± 91,4	121,1 ± 37,9	142,2 ± 33,6	317,2 ± 131,1	277,9 ± 87,7
cHDL (mg/dL)	44,7 ± 12,1	44,5 ± 12,0	54,9 ± 12,2	46,3 ± 8,0	38,4 ± 9,2
cLDL medición directa (mg/dL)	113,6 ± 38,7	102,4 ± 29,9	173,5 ± 25,5	163,6 ± 36,0	104,3 ± 28,1
cLDL Fórmula de Friedewald (mg/dL)	102,1 ± 36,9	92,2 ± 27,1	163,0 ± 23,8	149,0 ± 37,3	87,1 ± 27,2
Recta de regresión	y= -3,560 + 0,935 x	y= 0,600 + 0,900 x	y= 15,883 + 0,847 x	y= -10,700 + 0,980 x	y= -13,278 + 0,957 x
Coeficiente de correlación	0,948	0,939	0,852	0,880	0,865
Pendiente (IC 95%)	0,935 (0,927 a 0,944)	0,900 (0.891 a 0,912)	0,847 (0,793 a 0,906)	0,980 (0,917 a 1,047)	0,957 (0,919 a 0,997)
Ordenada en el origen (IC 95%)	-3,560 (-4,522 a -2,604)	0,600 (-0,600 a 1,491)	15,883 (5,694 a 24,450)	-10,700 (-21,730 a -1,025)	13,876 (17,254 a -8,919)
cLDL Friedewald modificado (mg/dL)	113,6 ± 37,6	102,3 ± 27,6	174,4 ± 23,9	165,8 ± 36,4	103,2 ± 26,5
Recta de regresión	y= -5,467 + 1,049 x	y= 8,468 + 0,917 x	y= 25,648 + 0,853 x	y= 10,195 + 0,950 x	y= 5,088 + 0,935 x
Coeficiente de correlación	0,952	0,942	0,856	0,876	0,868
Pendiente (IC 95%)	0,953 (0,944 a 0,962)	0,917 (0,907 a 0,928)	0,853 (0,796 a 0,911)	0,950 (0,887 a 1,017)	0,935 (0,899 a 0,975)
Ordenada en el origen (IC 95%)	5,209 (4,286 a 6,141)	8,468 (7,431 a 9,436)	25,648 (15,707 a 34,971)	10,195 (-0,267 a 20,383)	5,088 (1,014 a 9,009)
cLDL Ecuación de regresión (mg/dL)	110,6 ± 36,4	99,7 ± 26,6	169,4 ± 23,2	161,8 ± 34,6	100,1 ± 25,4
Recta de regresión	y= 6,099 + 0,920 x	y= 9,309 + 0,885 x	y= 26,092 + 0,823 x	y= 14,274 + 0,900 x	y= 5,728 + 0,897 x
Coeficiente de correlación	0,952	0,941	0,855	0,867	0,870
Pendiente (IC 95%)	0,920 (0,911 a 0,928)	0,885 (0,875 a 0,895)	0,823 (0,770 a 0,881)	0,900 (0,839 a 0,963)	0,897 (0,863 a 0,934)
Ordenada en el origen (IC 95%)	6,099 (5,150 a 6,943)	9,309 (8,272 a 10,335)	26,092 (16,099 a 34,851)	14,274 (3,975 a 23,885)	5,728 (2,233 a 9,720)

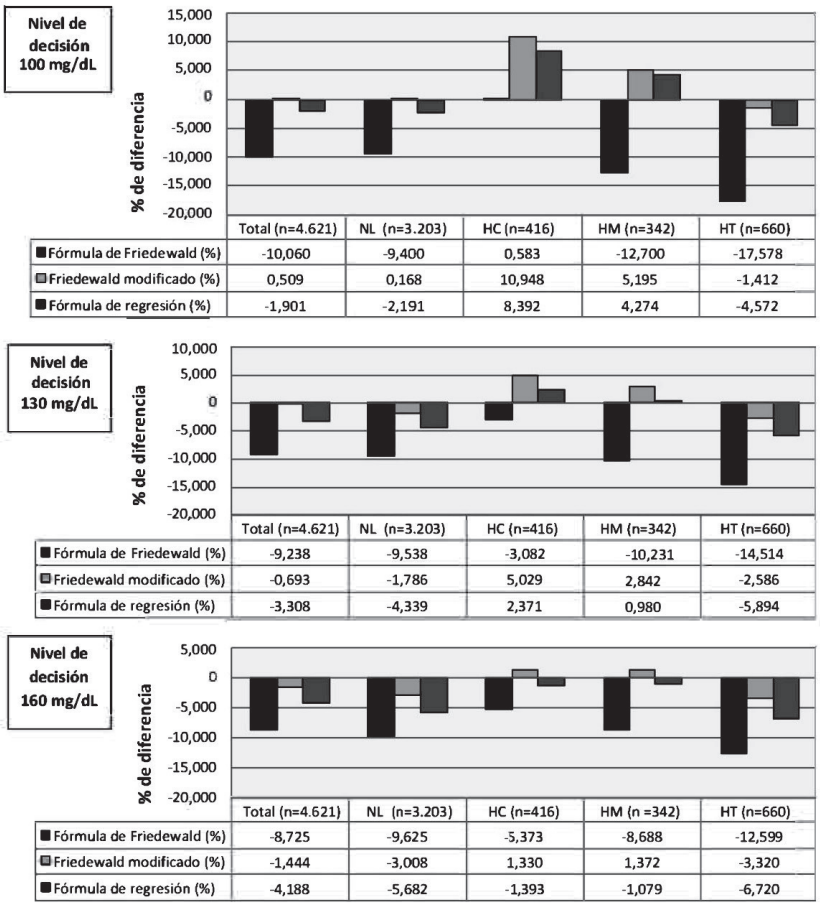
DE: desviación estándar, cHDL: colesterol asociado a las lipoproteínas de baja densidad, cLDL: colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad, IC 95%: intervalo de confianza al 95%.

En la Figura 2 se observa que la fórmula de Friedewald tradicional presentó las mayores diferencias entre sus estimaciones y la determinada por el método directo en la totalidad de la muestra y en los grupos normo y dislipémicos. Las mayores diferencias se evidenciaron para el grupo de hipertrigliceridemia (-17,6%, -14,5% y -12,6%) para los tres valores de corte del cLDL respectivamente. Una excepción se observó para el valor de corte del cLDL de 100 mg/dL del grupo de hipercolesterolemia donde la diferencia alcanzó apenas un valor de 0,6%.

La fórmula de Friedewald modificada presentó menores diferencias al ser confrontada con las otras dos ecuaciones en la totalidad de la muestra y en los grupos normolipémicos e hipertrigliceridémicos. Para el caso de los grupos de hiperlipemia mixta e hipercolesterolemia, la ecuación de regresión múltiple fue la que reveló las menores diferencias con el método directo.

Cuando el total de la muestra se clasificó en cinco grupos en función de la concentración de triglicéridos, la media de las estimaciones por las fórmulas de Friedewald modificada y de regresión alcanzó resultados más cercanos a la media de los obtenidos por el método directo a comparación de la fórmula de Friedewald tradicional, cuyos valores medios resultaron más alejados (Tabla II).

En la Tabla II también se muestran los valores del factor de corrección de sesgo (Cb), que valoran la exactitud, el coeficiente de correlación (r), que evalúa la precisión, obtenido mediante el *test* de correlación concordancia de Lin, la media de las estimaciones y la diferencia absoluta y porcentual para las fórmulas men-



NL: Normolipemia, HC: Hipercolesterolemia, HM: Hiperlipemia mixta, HT: Hipertrigliceridemia.
*Diferencia porcentual = (Diferencia entre el cLDL estimado por las fórmulas por el método de regresión y el valor de decisión clínica del cLDL/ valor de decisión clínica del cLDL)*100.

Figura 2. *Diferencias porcentuales* de los tres métodos para estimar el cLDL vs. la determinación directa para los valores de decisión clínica del cLDL.*

cionadas, en el total de la población y en los grupos estratificados en base a los niveles de triglicéridos.

Las fórmulas evaluadas presentaron valores de coeficiente de correlación (*r)* muy semejantes, mientras que los valores de los factores de corrección de sesgo (Cb) resultaron mayores para las fórmulas de Friedewald modificada y de regresión múltiple en los 5 grupos clasificados de acuerdo al nivel de triglicéridos (Tabla II).

Es importante indicar que las diferencias de las medias porcentuales para el caso de la ecuación de Friedewald tradicional aumentaron proporcionalmente al aumento del nivel de triglicéridos partiendo de -7,6% para niveles de triglicéridos ≤100 mg/dL y alcanzando -19,1% para niveles de triglicéridos ≤400 mg/dL. Esto evidencia la desventaja de la ecuación de Friedewald para estimar el cLDL en concentraciones altas de triglicéridos (Fig. 3).

Para el caso de la ecuación de Friedewald modificada, las diferencias porcentuales fueron inferiores a -0,3%. Por otro lado, para la fórmula de regresión múltiple, dichas diferencias no superaron el -3,3% para los 5 grupos organizados por niveles de triglicéridos.

Discusión y Conclusiones

La estimación veraz del cLDL es de vital importancia, ya que tiene repercusiones primordiales al momento de definir el perfil de riesgo y las estrategias de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes con alteraciones de los lípidos y lipoproteínas de la sangre. Una de las principales guías a nivel mundial, como la del Colegio Americano de Cardiología, acepta como premisa fundamental que mayores reducciones del cLDL se acompañan de mayores reducciones en la incidencia de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (1).

Es así que las nuevas guías de la Sociedad Europea de Cardiología y de Aterosclerosis se centran que el cLDL debería ser disminuido tanto como fuera posible para la prevención de eventos cardiovasculares y fijaron las metas

Tabla II. *Media de los valores de cLDL, diferencia relativa y porcentual, factor de corrección de sesgo (Cb) y coeficiente de correlación (r) obtenidos por el test de correlación concordancia de Lin, de las fórmulas de estimación en comparación con el método directo en los grupos estratificados en base a los niveles de triglicéridos.*

	Media ± DE (mg/dL)	*Diferencia* ± DE (mg/dL)*	*Diferencia (%)***	*Cb (exactitud)*	*r (precisión)*
TG ≤ 100 mg/dL (n=1.119)					
Método directo	97,28 ± 32,07	-	-	-	-
Friedewald	89,85 ± 30,15	-7,43 ± 9,03	-7,64	0,9704	0,960
Friedewald modificado	95,95 ± 29,47	-0,06 ± 8,95	-0,06	0,9986	0,960
Ecuación de regresión	97,23 ± 30,40	-1,33 ± 9,04	-1,37	0,9955	0,960
TG de 101 a 200 mg/dL (n=2.500)					
Método directo	116,53 ± 37,75	-	-	-	-
Friedewald	105,08 ± 35,97	-11,45 ± 11,3	-9,83	0,9529	0,954
Friedewald modificado	116,58 ± 36,11	0,05 ± 11,17	0,04	0,9990	0,955
Ecuación de regresión	112,96 ± 35,15	-3,57 ± 11,22	-3,06	0,9927	0,955
TG de 201 a 300 mg/dL (n=704)					
Método directo	127,78 ± 40,49	-	-	-	-
Friedewald	112,51 ± 40,14	-15,26 ± 14,26	-11,94	0,9330	0,937
Friedewald modificado	127,75 ± 40,19	-0,03 ± 14,23	-0,02	1,0000	0,938
Ecuación de regresión	123,56 ± 39,19	-4,22 ± 14,09	-3,30	0,9939	0,938
TG de 301 a 400 mg/dL (n=182)					
Método directo	121,73 ± 44,62	-	-	-	-
Friedewald	104,31 ± 44,81	-17,42 ± 15,49	-14,31	0,9291	0,940
Friedewald modificado	122,06 ± 44,77	0,33 ± 15,50	0,27	1,0000	0,940
Ecuación de regresión	119,09 ± 43,52	-2,64 ± 15,33	-2,17	0,9979	0,940
TG ≥ 401 mg/dL (n=116)					
Método directo	109,4 ± 42,43	-	-	-	-
Friedewald	88,47 ± 48,27	-20,93 ± 22,78	-19,13	0,8959	0,882
Friedewald modificado	109,11 ± 48,01	-0,28 ± 22,70	-0,26	0,9924	0,881
Ecuación de regresión	110,01 ± 46,44	0,61 ± 22,40	0,56	0,9958	0,877

cLDL: colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad, TG: triglicéridos.

*Media de las diferencias entre el cLDL estimado por las fórmulas y determinado por el método directo.

** (Media de las diferencias/cLDL método directo) * 100.

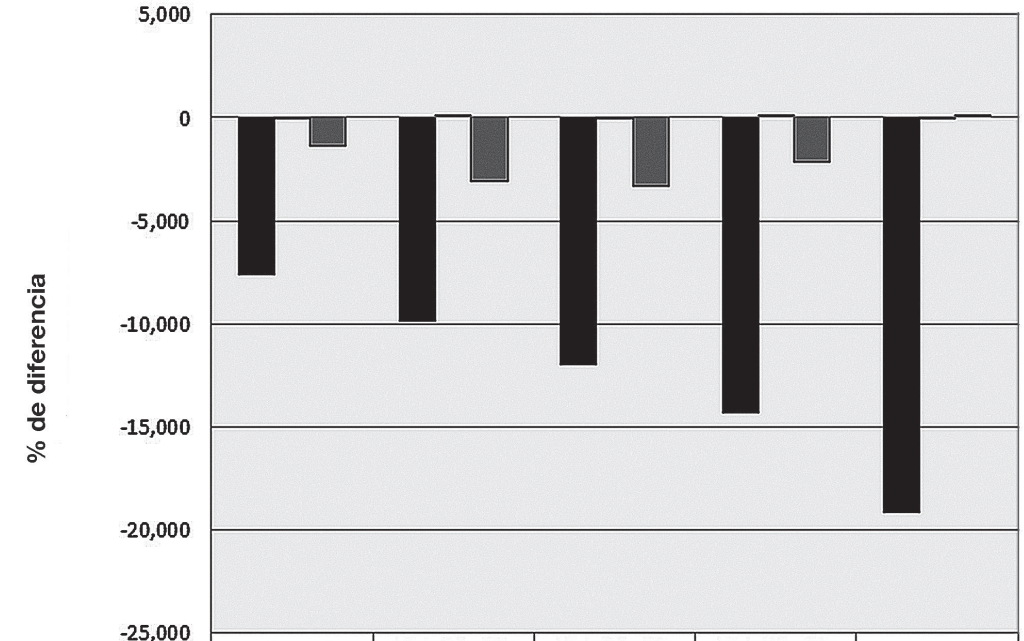
terapéuticas en pacientes de muy alto riesgo en valores menores de 55 mg/dL y para individuos de alto riesgo en menos de 70 mg/dL como valor objetivo. En ambos casos la recomendación incluye también una reducción del 50% o más respecto del nivel basal, tanto en prevención primaria de alto riesgo, como secundaria (2).

Con respecto al método directo utilizado en el estudio, éste presentó un error analítico total de 5,5%, que resultó ser satisfactorio ya que se ajusta a los requisitos recomendados por el NCEP (error total <±12%).

El bajo costo y la sencillez de cálculo para estimar indirectamente la concentración del cLDL mediante la fórmula de Friedewald, introducida para su uso clínico en el año 1972, ha masificado su uso por los laboratorios clínicos. Sin embargo, en los últimos años diversos estudios informaron diferentes grados de veracidad y limitaciones de su uso en pacientes con nefropatías, diabetes o hepatopatías, además de no ser válida su aplicación cuando los triglicéridos presentaban niveles superiores a 200 mg/dL (4) (5).

Los resultados obtenidos evidencian que, cuando se estimó el cLDL con la fórmula de Friedewald, ésta presentó diferencias relativamente bajas con el método directo en los grupos de pacientes hipercolesterolémicos. Sin embargo, éstas aumentaron significativamente en la hiperlipemia mixta, hasta un valor de -12,7%, para el nivel de corte de 100 mg/dL de cLDL, y en la hipertrigliceridemia, donde la diferencia máxima llegó a -17,6% para el mismo nivel de decisión clínica (Fig. 2).

Además, cuando el total de la muestra se clasificó únicamente en base a los niveles de triglicéridos, las diferencias resultaron ser mayores a -11,9% a partir de



	TG ≤ 100 mg/dL (n=1.119)	TG de 101 a 200 mg/dL (n=2.500)	TG de 201 a 300 mg/dL (n=2.500)	TG de 301 a 400 mg/dL (n=2.500)	TG ≥ 401 mg/dL (n=1.119)
■ Fórmula de Friedewald (%)	-7,640	-9,830	-11,940	-14,310	-19,130
⊡ Friedewald modificado (%)	-0,060	0,040	-0,020	0,270	-0,260
⊡ Fórmula de regresión (%)	-1,370	-3,060	-3,300	-2,170	0.560

TG: triglicéridos. *Diferencia porcentual = Media de las diferencias entre el cLDL estimado por las fórmulas y el determinado por el método directo/ cLDL método directo)*100.

Figura 3. *Diferencias porcentuales* de los tres métodos para estimar el cLDL vs. la determinación directa para los grupos clasificados en función de la concentración de triglicéridos.*

concentraciones superiores a 200 mg/dL de triglicéridos. Ello evidencia que la fórmula de Friedewald no debería ser aplicada para la estimación del cLDL en pacientes con dichos niveles de triglicéridos, resultados que coinciden con los de otros estudios (4-7) y confirman el efecto adverso de la concentración de triglicéridos sobre la estimación del cLDL para la mencionada ecuación (Fig. 3).

Hay que resaltar que la fórmula de Friedewald tradicional estima el colesterol asociado a las lipoproteínas de muy baja densidad (cVLDL) como TG/5; pero, cuando las cVLDL se enriquecen en triglicéridos, esta suposición pierde validez. En estados de hipertrigliceridemia, la relación TG/5 es muy grande y sobrestima el cVLDL provocando una infraestimación del cLDL, lo que se comprueba con el valor de diferencias negativas en los cinco grupos clasificados de acuerdo al nivel de triglicéridos (5).

En el caso de la ecuación de Friedewald modificada, se presentaron menores diferencias y mayores valores de exactitud para estimar el cLDL que las ecuaciones de Friedewald tradicional y de regresión múltiple para los 5 grupos clasificados en base a la concentración de triglicéridos. Sin embargo, cuando la muestra del estudio se estratificó por niveles de colesterol y triglicéridos, para el caso específico del nivel de corte 100 mg/dL de cLDL, la ecuación de Friedewald modificada presentó una diferencia porcentual de 10,9% con la determinación directa para el grupo de hipercolesterolemia. Para el mismo grupo, la fórmula de regresión múltiple presentó una diferencia de 8,4%. Además, es importante mencionar que para el grupo de hiperlipemia mixta las diferencias en los tres niveles de decisión clínica para el cLDL fueron menores para la fórmula de regresión múltiple.

En conclusión, la ecuación basada en el análisis de regresión lineal múltiple y la ecuación de Friedewald modificada ofrecen valores de estimación de cLDL con menos desviación con respecto a los valores determinados por el método directo en diferentes niveles de triglicéridos y colesterol. Además, presentaron diferencias no significativas en los puntos de interés clínico para el cLDL lo que muestra una aceptable concordancia con el método directo homogéneo y se constituyen como alternativas asequibles y económicas en el caso de que la determinación directa del cLDL no fuera posible.

Una limitación del presente estudio es que utilizó como método de comparación la determinación directa del cLDL y no el método de beta-cuantificación considerado como el de referencia; sin embargo, diversos estudios reportaron que el método directo homogéneo para determinar el cLDL presentaba una aceptable precisión, exactitud y un bajo error analítico comparado al método de referencia (4).

Las directrices del Colegio Americano de Cardiología y de la Asociación Americana del Corazón sobre el manejo del colesterol sanguíneo sugieren el uso de la fórmula validada por Martin *et al.* para estimar el cLDL, cuando los niveles de triglicéridos son altos o cuando la determinación directa del cLDL no está al alcance del laboratorio (1). La mencionada fórmula utiliza un factor de corrección aplicable a la ecuación clásica de Friedewald, para la relación cVLDL=TG/X donde X es ajustable en base al valor individual de los triglicéridos y del colesterol no HDL (colesterol no HDL=colesterol total – cHDL) del paciente. Diversos estudios han evidenciado que la presente fórmula presenta una mejor *performance* para clasificar a los pacientes en riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica que la tradicional fórmula de Friedewald (23) (24) (25). Sin embargo, en otro estudio reciente, Córdova *et al.* evidenciaron que la fórmula de Martin no presentaba una buena *performance* para estimar el cLDL en una población brasileña, especialmente en valores de triglicéridos y colesterol total elevados (26). Dicho autor sugiere que para estimar el cLDL no deberían aplicarse fórmulas en una población diferente a la que fue validada, a menos que pueda evaluarse y compararse con otras fórmulas disponibles. En base a estos datos sería factible realizar en el futuro un estudio comparativo para estimar el cLDL entre la ecuación de Martin, con las ecuaciones mencionadas en el presente estudio.

Los resultados obtenidos en este trabajo son válidos para la población analizada. Se sugiere evaluar la *performance* de las fórmulas mencionadas en otras poblaciones o etnias, utilizando distintos analizadores o reactivos.

Fuentes de financiación

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

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses respecto del presente trabajo.

Correspondencia

Mg. ITALO MOISÉS SALDAÑA OREJÓN
Calle W 127 dpto. 102 Urb.
Santa Rosa – SANTIAGO DE SURCO. Lima, Perú.
Correo eletrónico: imso_biochemical@yahoo.es

Referencias bibliográficas

1. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, *et al.* 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation 2019; 139: 1.082–143.
2. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, *et al.* 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J 2020: 41 (1); 111-88.
3. Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes [Internet]. Orientación técnica dislipidemias. Santiago: SOCHED; 2018. Disponible en: http://soched.cl/guias/Dislipidemias-MINSAL-Chile-2018.pdf. (Fecha de acceso: 20 de abril de 2019).
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. Química Clínica 2006; 25 (2): 58-63.
5. 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 Clin Latinoam 2012; 46 (1): 31-7.
6. Nauck M, Warnick GR, Rifai N. Methods for measurement of LDL-cholesterol: a critical assessment of direct measurement by homogeneous assays *versus* calculation. Clin Chem 2002; 48 (2): 236-54.
7. Verna JA, Ventimiglia FD, Bruno JJ, D'Agostino LE. Estimación del colesterol asociado a las lipoproteínas de baja densidad por la ecuación de Friedewald: ¿es un procedimiento válido actualmente? ByPC 2015; 79 (3): 22-7.
8. Saiedullah M, Chowdhury N, Khan MAH, Hayat S, Begum S, Rahman MR. Comparison of regression equation and Friedewald´s formula with direct measurement of low-density lipoprotein cholesterol in Bangladeshi population. J Sci Res 2014; 6 (1): 143-52.
9. Kumar P. Calculated low-density lipoprotein cholesterol: Friedewald's formula *versus* other modified formulas. Int J Life Sci Med Res 2014; 4: 25-31.
10. Wadhwa N, Krishnaswamy R. Comparison of LDL-cholesterol estimate using various formulae with directly measured LDL-cholesterol in Indian population. J Clin Diagn Res 2016; 10 (12): 11–3.
11. Verona J, Brites FD. Relevancia de la medida del colesterol de lipoproteínas de baja densidad. ByPC 2017; 81 (2): 37-42.
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. Saldaña IM, Benites MA. Concordancia entre la medición directa y el valor estimado de colesterol de LDL

en pacientes ambulatorios. Acta Bioquím Clín Latinoam 2018; 52 (1): 33-42.
14. Aguilar-Doreste JA. Protocolo para la estandarización de la fase preanalítica en la medición de lípidos y lipoproteínas. Química Clínica 2004; 23 (3): 137-40.
15. Li LH, Dutkiewicz EP, Huang YC, Zhou HB, Hsu CC. Analytical methods for cholesterol quantification. J Food Drug Anal 2019; 27 (2): 375–86.
16. Klotzsch SG, McNamara JR. Triglyceride measurements: a review of methods and interferences. Clin Chem 1990; 36 (9): 1.605–13.
17. Prada E, Blazquez R, Gutiérrez-Bassini G, Morancho J, Jou JM, Ramón F, *et al.* Control interno de la calidad *vs.* control externo de la calidad. Rev Lab Clínico 2016; 9 (2): 54–9.
18. González Cantó J, Esteve Poblador S, Ortuño Alonso M. Evaluación de los indicadores de la calidad analítica en un laboratorio clínico. Rev Lab Clín 2017; 10 (4): 180–8.
19. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the ultracentrifugation. Clin Chem 1972; 18: 449-502.
20. Asociación Española de Biopatología Médica [Internet]. Métodos estadísticos en la comparación de equipos de laboratorio. Madrid: AEBM medicina de laboratorio; 2013 Disponible en: https://www.aebm.org/images/activos/documentosexternos/Mtodos%20Estadsticos%20en%20la%20Comparacin%20de%20Equipos%20de%20Laboratorio%20v2%202.pdf. (Fecha de acceso: 20 de abril de 2019).
21. Simancas M, Arévalo L. Desempeño de cuatro métodos estadísticos para evaluación de la concordancia prueba reprueba de variables continuas en una muestra. Revista Biosalud 2017; 16 (1): 19-29.
22. Martínez G., Cortés M, Pérez A. Metodología para el análisis de correlación y concordancia en equipos de mediciones similares. Universidad y Sociedad 2016; 8 (4): 65-70.
23. 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 profile. JAMA 2013; 310 (19): 2.061-8.
24. Meeusen JW, Lueke AJ, Jaffe AS, Saenger AK. Validation of a proposed novel equation for estimating LDL cholesterol. Clin Chem 2014; 60 (12): 1.519-23.
25. Esawy MM, Shabana MA, Magdy MM. Evaluation of Martin's equation for LDL-C estimation in type 2 diabetes mellitus Egyptian patients. Clin Chim Acta 2019; 495: 487-92.
26. Cordova CMM, Portal AS, Cordova MM. Martin's, Friedewald's and Cordova's formulas compared to LDL-C directly measured in Southern Brazil. J Bras Patol Med Lab 2020; 56: 1-6.

Recibido: 18 de enero de 2020
Aceptado: 13 de mayo de 2020