

MEDICION DIRECTA DE LDL COLESTEROL vs. FORMULA DE FRIEDEWALD

Extraído de: Comparación de la determinación de LDL-Colesterol por método directo con la estimación utilizando la fórmula de Friedewald en una muestra de 10.664 pacientes.

Mendes de Cordova, C.; Scheider, C.R.; Juttel, I.D; Mendes de Cordova, M - Arquivos Brasileiros de Cardiologia - Vol. 83 N° 6 (2004).

La enfermedad de las arterias coronarias es una de las mayores causas de muerte en los individuos adultos en todo el mundo. Muchos estudios han mostrado la correlación existente entre los niveles elevados de colesterol unido a proteínas de baja densidad (LDL-C) y el riesgo de desarrollar esta enfermedad. Dado que los rangos de valores deseables, de riesgo bajo y alto son bastante estrechos, los expertos del National Cholesterol Education Program (NCEP) de USA han establecido que los laboratorios deberían usar metodologías de determinación de LDL-C con error analítico total menor al 12%, una inexactitud menor al 4% e imprecisión menor al 4%. El método de referencia para la determinación de LDL-C requiere ultracentrifugación, lo cual no es accesible al laboratorio de rutina. Por lo tanto, muchos laboratorios estiman el LDL-C con la fórmula de Friedewald, basada en las concentraciones de colesterol total (CT), el colesterol unido a proteínas de alta densidad (HDL-C) y los triglicéridos (TG). Sin

embargo, el error de determinar el LDL-C a través de una estimación suma los errores analíticos de las tres determinaciones involucradas en el cálculo, por lo que habitualmente no reúne los criterios del NCEP acerca del error total. Además, el uso de tal fórmula tiene severas limitaciones y no puede ser aplicada a muestras que contengan triglicéridos en concentraciones superiores a 400 mg/dl, muestras con quilomicrones o de pacientes con disbetalipoproteíemia (Fredrickson tipo III).

Los métodos homogéneos para determinación de LDL-C tienen por objetivo satisfacer los criterios del NCEP y satisfacer una necesidad de la comunidad médica de prevenir la enfermedad coronaria. Estos métodos superan los de precipitación química selectiva o inmunoprecipitación que son más laboriosos y tienen mayor desviación comparada con el método de referencia.

Este estudio se diseñó para estudiar el comportamiento del método homogéneo respecto de la utilización de la fórmula de Friedewald. Analizando una muestra

La posibilidad de desarrollar enfermedad de arterias coronarias ha sido relacionada con el colesterol unido a proteínas de baja densidad (LDL-C). La medición de estas proteínas puede realizarse por métodos directos o por cálculo matemáticos empleando la fórmula de Friedewald.

El objetivo de este trabajo es estudiar una población amplia y heterogénea en la que se comparan los resultados obtenidos a través de la medición de LDL-C por un método homogéneo con los obtenidos por medio de la fórmula de Friedewald y determinar el cumplimiento de los criterios establecidos por el Comité de Expertos en el tema.

extensa a lo largo de dos años de experiencia con este tipo de reactivos.

Métodos

Se determinaron CT y TG por un método enzimático tradicional. La determinación de HDL-C y LDL-C se llevó a cabo utilizando métodos directos sin precipitación y además, en las muestras con triglicéridos menores a 400 mg/dl se realizó el cálculo de LDL-C de acuerdo a la fórmula de Friedewald:

$$LDL-C = CT - HDL-C - (TG/5)$$

Resultados

El coeficiente de variación de la determinación de LDL-C utilizando el método homogéneo fue del 4%. Los coeficientes de variación de colesterol total, triglicéridos y HDL-C fue de 3%, 4% y 3% respectivamente. En relación con la determinación del LDL-C, el NCEP, recomienda una imprecisión menor o igual al 4%. Las determinaciones llevadas a cabo en este estudio cumplen con este criterio.

Tabla I: valores de Colesterol Total, LDL-Colesterol (directo), LDL-Colesterol (Friedewald) y HDL-Colesterol de acuerdo a los valores de Triglicéridos, expresados como $\bar{x} \pm$ D.S. (menor nivel encontrado - mayor nivel encontrado)

Triglicéridos	Colesterol Total	LDL-C (directo)	LDL-C (Friedewald)*	HDL-C
≤ 150 mg/dl	211 ± 43 (73-452)	126 ± 37 (24-307)	140 ± 39 (28-327)	51 ± 12 (12-103)
151-200 mg/dl	234 ± 42 (106-475)	146 ± 39 (39-321)	153 ± 40 (41-376)	46 ± 10 (18-103)
201-300 mg/dl	241 ± 45 (130-455)	152 ± 42 (56-332)	150 ± 43 (37-325)	40 ± 10 (19-103)
301-400 mg/dl	249 ± 47 (87-393)	157 ± 45 (40-299)	141 ± 45 (27-278)	39 ± 10 (14-79)
> 400 mg/dl	265 ± 54 (152-523)	163 ± 57 (57-423)	-	37 ± 9 (16-71)

* Aplicado a muestras con niveles de triglicéridos ≤ 400 mg/dl

Tabla II: valores de Triglicéridos, LDL-Colesterol (directo), LDL-Colesterol (Friedewald) y HDL-Colesterol de acuerdo a los valores de Colesterol Total, expresados como $\bar{x} \pm$ D.S. (menor nivel encontrado - mayor nivel encontrado)

Colesterol Total	Triglicéridos	LDL-C (directo)	LDL-C (Friedewald)*	HDL-C
≤ 150 mg/dl	89 ± 53 (20-374)	68 ± 13 (24-105)	75 ± 14 (27-107)	42 ± 10 (12-74)
151-200 mg/dl	119 ± 61 (18-399)	101 ± 16 (47-155)	110 ± 16 (46-156)	46 ± 11 (14-93)
201-250 mg/dl	146 ± 69 (21-398)	136 ± 20 (73-200)	146 ± 18 (69-198)	49 ± 12 (16-120)
> 250 mg/dl	176 ± 76 (58-400)	185 ± 32 (47-332)	195 ± 30 (115-376)	52 ± 13 (21-130)

* Aplicado a muestras con niveles de triglicéridos ≤ 400 mg/dl

Las concentraciones de colesterol total y lipoproteínas obtenidas en este estudio en relación con los diferentes niveles de triglicéridos se muestran en la Tabla I.

Las concentraciones de triglicéridos y lipoproteínas en relación a los diferentes niveles de colesterol total se muestran en la Tabla II.

En relación a la concentración de colesterol total en la muestra, se observa que el LDL-C estimado por la fórmula de Friedewald tiende a producir resultados algo más elevados en comparación con los obtenidos por la determinación directa utilizando un método homogéneo. Esta desviación prácticamente no ocurre con valores de coles-

terol total hasta 150 mg/dl, en los cuales se vio una diferencia promedio de 7 ± 12,1 mg/dl. Sin embargo, con niveles de colesterol entre 151 y 200 mg/dl, el error

se incrementa, lo que resulta en una desviación promedio de 8 ± 14,5 mg/dl (9,5 - 13,3%). Del mismo modo, con niveles de colesterol entre 201 y 250 mg/dl y mayores de 250 mg/dl la desviación resulta en un 10 ± 15,3 mg/dl y 10 ± 20,4 mg/dl respectivamente. Los resultados de estas comparaciones se muestran en la Tabla III.

En relación a la concentración de triglicéridos de la muestra, también se observó una sobrestimación de los resultados al efectuar el cálculo de la fórmula de Friedewald en comparación con la determinación de LDL-C por método homogéneo. Cuando la concentración de triglicéridos no superaba los 150 mg/dl, la diferencia promedio fue de 14 ± 13 mg/dl. Para triglicéridos entre 151 y 200 mg/dl, la desviación decrece con una diferencia promedio de 7 ± 14,5 mg/dl. Con triglicéridos entre 201 y 300 mg/dl, la desviación es casi inexistente: 2 ± 15,3 mg/dl. Por otra parte, con triglicéridos entre 301 y 400 mg/dl, el LDL-C estimado con la fórmula de Friedewald, tiende a producir valores menores, con una diferencia promedio de -16 ± 19,4 mg/dl comparado con el método homogéneo.

Discusión

Este estudio tuvo por objetivo el estudio del comportamiento del método homogéneo para determinación del LDL-C comparado con la estimación de la fórmula de Friedewald. A pesar de las innovaciones tecnológicas muchos labora-

Tabla III: comparación del método directo para la determinación de LDL-C con el valor de LDL-C estimado con la fórmula de Friedewald, de acuerdo a los niveles de triglicéridos y colesterol total analizados por regresión lineal ^a

	Coefficiente de correlación	Pendiente (95% IC ^b)	Intersección Y (95% IC) mg/dl	S mg/dl ^c	
Triglicéridos					
≤ 150 mg/dl	520	0.9426	0.9746 (0.9662 a 0.9830)	17.6 (16.5 a 18.7)	12.9
151-200 mg/dl	897	0.9332	0.9593 (0.9427 a 0.9760)	12.6 (10.1 a 15.2)	14.4
201-300 mg/dl	458	0.9345	0.9459 (0.9274 a 0.9644)	6.7 (3.7 a 9.6)	15.2
301-400 mg/dl	48	0.9072	0.8999 (0.8612 a 0.9387)	-0.1 (-6.4 a 6.2)	18.9
Colesterol Total					
≤ 150 mg/dl	72	0.6105	0.6905 (0.6093 a 0.7717)	27.9 (22.3 a 33.6)	11.5
151-200 mg/dl	3035	0.6160	0.6387 (0.6097 a 0.6678)	44.8 (41.8 a 47.8)	13.3
201-250 mg/dl	4376	0.6735	0.6039 (0.5843 a 0.6236)	63.7 (61.0 a 66.4)	13.1
> 250 mg/dl	462	0.7822	0.7256 (0.7027 a 0.7484)	60.7 (56.5 a 65.1)	18.4

^a En la forma de $y = ax + b$, donde y = LDL calculado (Friedewald); x = LDL directo; a = pendiente de la recta; b = intersección y ; ^b IC: intervalo de confianza; ^c desvío standard

torios continúan utilizando esta fórmula para el cálculo de la concentración de LDL-C. Como ya ha sido establecido en otros informes, el cálculo de la concentración por fórmula, no proporciona idénticos resultados que la determinación de LDL-C por métodos homogéneos. Esta conclusión resulta evidente cuando se analizan los resultados obtenidos en el estudio respecto a los niveles de colesterol total y triglicéridos.

Evaluando los resultados de acuerdo a los diferentes niveles de colesterol total, el LDL-C obtenido por la fórmula de Friedewald tuvo una correlación significativa con el método directo. Sin embargo los coeficientes de correlación entre los dos métodos no fueron muy cercanos (Tabla III). De hecho, la fórmula de Friedewald mostró una desviación positiva en relación al método directo. Esta desviación no resultó muy pronunciada para colesterol total entre 70 y 150 mg/dl ni para el rango de 151 a 200 mg/dl. Pero para valores de colesterol entre 201 y 250 mg/dl esta desviación tiende a incrementarse. Lo mismo ocurre para niveles de colesterol mayores de 250 mg/dl. Por lo tanto, si un paciente tiene un valor de LDL-C de 125 mg/dl utilizando el método directo el resultado utilizando la fórmula de Friedewald podría ser 139 mg/dl considerando la recta de regresión lineal obtenida para HDL colesterol entre 201 y 250 mg/dl. Por lo tanto, a pesar de la poca significación estadística, una parte de la población podría pasar de tener valores deseables (menores a 130 mg/dl) a valores "borderline" (130-159 mg/dl) con lo cual deberían estar sujetos a un control de la dieta e incluso a tratamiento con medicamentos.

Del mismo modo, un paciente "borderline" por el método directo pasaría a un paciente de riesgo mayor (160-189 mg/dl) utilizando la fórmula de Friedewald.

Por otra parte, cuando se estudia el resultado de acuerdo a los diferentes niveles de triglicéridos, se observa una inversión de este patrón (Tabla I) a pesar de que los dos métodos tienen excelentes coeficientes de correlación (Tabla III). Con triglicéridos hasta 150 mg/dl y

LDL-C de 125 mg/dl se observa una desviación positiva de 14 ± 13 mg/dl para la fórmula de Friedewald. Por lo tanto teóricamente, incluso sin significación estadística, un paciente con triglicéridos menores a 150 mg/dl y LDL-C de 125 mg/dl, utilizando el método directo, podría tener LDL-C estimado según la fórmula de Friedewald de 139 mg/dl considerando la ecuación de regresión lineal para ese rango de triglicéridos.

Muchos autores informan resultados menores obtenidos por el método directo que los obtenidos por cuantificación posterior a una ultracentrifugación.

Otros, sin embargo informan una desviación con algunos reactivos y una correlación perfecta con otros. En este estudio, para triglicéridos entre 151 y 200 mg/dl la desviación descendió a $7 \pm 14,5$ mg/dl y para el rango entre 201 y 300 mg/dl era prácticamente inexistente. Sin embargo para pacientes con triglicéridos mayores a 300 mg/dl, existe una desviación negativa significativa.

Por este motivo un paciente con valores de triglicéridos entre 301 y 400 mg/dl y LDL-C medido por método directo de 140 mg/dl tendrá, de acuerdo a la fórmula de Friedewald, una concentración de LDL-C de 126 mg/dl. Considerando la ecuación de regresión lineal para este rango de triglicéridos. De este modo un paciente "borderline" según el método directo pasaría a un valor deseable utilizando la aproximación matemática.

De acuerdo a algunos autores, una explicación para estos valores altos de LDL-C obtenidos a través del método directo comparados con los obtenidos con la fórmula de Friedewald puede ser la diferencia de la relación triglicéridos/colesterol en LDL y VLDL en pacientes con dislipidemias tipo IIb, III y IV de Fredrickson. Las partículas de VLDL ricas en triglicéridos podrían inducir una desviación negativa en los métodos directos. Las partículas de VLDL ricas en colesterol inducirían la desviación positiva. Sin embargo esto no explica la desviación positiva en pacientes con altos niveles de triglicéridos en las determinaciones por métodos directos en este estudio.

Otra explicación podría ser la posibilidad de determinar de algunos métodos directos de determinar el colesterol unido a proteínas de densidad intermedia (IDL), como en pacientes con dislipidemia tipo III de Fredrickson.

Esta hipótesis no puede explicar la tendencia que aparece en los pacientes con triglicéridos entre 301 y 400 mg/dl, mostrados en este estudio. De hecho, de acuerdo a lo informado por algunos autores ha habido casos en los que se ha diagnosticado erróneamente una dislipidemia tipo III confundiéndola con una IIb en función de los valores de LDL-C obtenidos por métodos directos debido a una sobrestimación de la fracción LDL-C. Sin embargo en estos casos la fórmula de Friedewald tampoco sería de ayuda para una correcta clasificación, ya que se sobrestima también la fracción VLDL (triglicéridos/5), debido a que no puede indicar la presencia de IDL que sólo puede ser sospechada por los altos niveles de triglicéridos. Lo fundamental en este caso es una buena comunicación entre el médico y el laboratorio.

El presente estudio, en el que se analizaron más de 10.000 muestras demostró que la medición directa de LDL-C es apropiada, tiene buena precisión y un coeficiente de variación que cumple con los criterios de NCEP, lo que difícilmente puede obtenerse con la fórmula de Friedewald. La estimación matemática, utilizada aún en muchos laboratorios, puede utilizarse en pacientes con trigliceridemia por debajo de los 400 mg/dl y en ausencia de quilomicrones o IDL (dislipidemia tipo III).

Conclusión

Luego de este estudio, se concluyó que el método directo es apropiado para el laboratorio de rutina y no tiene las interferencias que presentan los métodos con precipitación que causan un error adicional en el cálculo de la fórmula de Friedewald.



Evaluación de un kit para hepatitis C por el ICBS

El Internacional Consortium for Blood Safety (ICBS) es un consorcio internacional dedicado a favorecer la mejora de la calidad de la sangre para transfusiones en los países en desarrollo.

Los objetivos de este consorcio son identificar, validar, y hacer accesibles las pruebas para detección de HIV, HCV y HBV. Provee asistencia en el establecimiento y mejora de los programas de aseguramiento de la calidad en bancos de sangre en países en desarrollo.

Complementa las actividades nacionales e internacionales en el área de la seguridad en el banco de sangre contribuyendo a eliminar la disparidad entre países industrializados y no industrializados. Con este objetivo, el ICBS ha elaborado paneles para evaluar kits comerciales destinados a la detección de enfermedades transmisibles por vía sanguínea.

El kit en ensayo que nos ocupa en este caso es un kit ELISA para la determinación de hepatitis C: Hepatitis C (anti-HCV) ELISA Wiener lab.

La evaluación se llevó a cabo en el marco de un estudio llevado a cabo por el ICBS para evaluar el comportamiento en paralelo de una gran cantidad de kits con los mismos paneles de sueros.

Master Panel ICBS para hepatitis C

Este panel, así como el Master Panel negativo fueron establecidos en setiembre de 2002. El ICBS Master Panel está compuesto por 200 miembros distribuidos entre los genotipos más conocidos. Estas 200 unidades anti-HCV positivas fueron probadas inicialmente reactivas en sus países de origen. Las 1021 unidades iniciales fueron recolectadas por el ICBS de diversas zonas geográficas con la asistencia de colaboradores en Brasil,

Egipto, Indonesia, Costa de Marfil, Sudáfrica, Vietnam y USA.

El panel negativo está compuesto por 200 muestras probadas negativas para anti-HCV, HBsAg y anti-HIV.

Cada unidad fue probada en la División de Hepatitis Viral del Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Atlanta, Georgia, USA para anti HCV por HCV 3.0 (Ortho) y confirmadas con RIBA 3.0 (Chiron Corp.). Todas las muestras confirmadas anti-HCV positivas fueron analizadas en paralelo en el CDC y Visible Genetics Inc, NorCross, Georgia por PCR (Amplicor HCV Monitor, Roche). El genotipo de HCV y subtipo fueron determinados por secuenciación de DNA utilizando dos estrategias diferentes.

El panel de 200 muestras positivas para anti-HCV fue seleccionado sobre la base de la caracterización de los resultados obtenidos por las dos instituciones CDC y VGI. El panel positivo está compuesto por los siguientes genotipos: 1 (33,5%, n=67), 2 (11,5%, n=23), 3 (19,5%, n=39), 4 (18%, n=36), 5 (1,5%, n=3) y 6 (16%, n=32).

El panel negativo estaba constituido por 200 muestras, de estas muestras, 19 eran provenientes de Egipto, Indonesia y Costa de Marfil, las cuales según el CDC habían sido caracterizadas como pool. Estas muestras frecuentemente reaccionaban como indeterminadas o positivas para los ensayos de blotting. Es necesario por lo tanto una mayor profundización en el estudio de estas muestras que produjeron estos resultados discordantes. La especificidad se determinó entonces, utilizando el panel de 200 muestras y el de 181 muestras (sin incluir las muestras discordantes).

Los resultados obtenidos para el kit Hepatitis C (anti-HCV) ELISA fueron los siguientes:

Sensibilidad promedio utilizando el panel positivo constituido por 200 muestras: 100 %

Especificidad utilizando panel negativo de 181 muestras: 99,4 %

Especificidad utilizando panel negativo (incluyendo muestras discordantes) de 200 muestras: 97,5 %



Agenda de Congresos

Argentina

- ✓ Jornadas de actualización ABA «Nuevos Marcadores en Bioquímica Clínica»

Sheraton Libertador Hotel, Buenos Aires, 6 y 7 de Octubre, 2005

Organiza
Asociación Bioquímica Argentina
Expobioquímica

Informes
www.aba-online.org.ar

- ✓ I Congreso Panamericano de Zoonosis
V Congreso Argentino de Zoonosis
II Congreso Bonaerense de Zoonosis

La Plata, 10, 11 y 12 de Mayo, 2006

Informes
www.zoonosis2006.com

Brasil

- ✓ 39º Congreso Sociedad Brasileira de Patología Clínica

ITM Expo
São Paulo - SP
19 al 22 de Octubre, 2005

Organiza
Soc. Brasileira de Patologia Clínica /
Medicina Laboral

Informes
Tel. (21) 2558-1024 o
0800 231575
www.sbpsc.org.br

Chile

- ✓ XIV Congreso Chileno de Química Clínica

Conference Town - Reñaca
Viña del Mar
19 al 21 de Octubre, 2005

Informes
www.schqc.cl