

Situación actual de la determinación del colesterol de baja densidad (LDL-C) en el laboratorio clínico de rutina: una revisión bibliográfica

Current status of low-density cholesterol (LDL-C) measurement in the routine clinical laboratory: a review

Keylor Arroyo Gutiérrez¹

¹Microbiólogo, especialista en Química Clínica, empresa Capris Médica, Costa Rica.

Correspondencia: keylorarroyo27@hotmail.com

Recibido: 05/04/2022; aceptado para publicación: 24/04/2022.

Resumen

La determinación del colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) es de gran importancia en el laboratorio clínico de rutina, ya que las guías internacionales de manejo de pacientes con riesgo cardiovascular hacen énfasis en su utilización como criterio de clasificación diagnóstica y también su disminución como objetivo terapéutico del tratamiento con estatinas o similares.

En la actualidad la determinación del LDL-C en la mayoría de laboratorios clínicos en Costa Rica se realiza mediante la estimación con la fórmula de Friedewald publicada en el año 1972, la cual se sigue utilizando ampliamente a pesar de conocer las limitaciones de su uso. Por lo tanto, se sugiere la necesidad de implementar métodos homogéneos directos para la determinación de LDL-C.

La implementación de métodos directos para la determinación de colesterol LDL ha ido en incremento en los últimos años; sin embargo, permanecen algunas dudas sobre la heterogeneidad de los resultados según el fabricante de reactivos, y su correlación con el método de referencia (ultra centrifugación), además que el costo elevado del reactivo crea incertidumbre para los responsables de los laboratorios clínicos sobre el beneficio real y necesario de cambiar la estimación del LDL-C por su determinación directa.

Palabras clave

Lipoproteína de baja densidad, LDL-C, fórmula de Friedewald, medición directa.

Abstract

The measurement of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) is important in the routine clinical laboratory, since international guidelines for the management of patients with

cardiovascular risk emphasize its use as a diagnostic classification criteria, and also its reduction as a therapeutic objective of treatment with statins or similars.

Nowadays, the measurement of LDL-C in most clinical laboratories in Costa Rica is carried out by estimation with the Friedewald formula, published in 1972, which is still widely used despite its limitations. So, the need to implement direct homogeneous methods for the determination of LDL-C is suggested.

The implementation of direct methods for the measurement of LDL cholesterol has been increasing in recent years; however, some doubts remain about the heterogeneity of the results depending on the reagent manufacturer, and its correlation with the reference method (ultra centrifugation), in addition to the fact that the high cost of reagent creates uncertainty for managers of clinical laboratories about the real and necessary benefit of changing from LDL-C estimation to the direct quantification.

Keywords

Low-density lipoprotein cholesterol, direct measurement, Friedewald formula, LDL-C.

Introducción

Las hiperlipemias o hiperlipoproteinemias hacen referencia a un aumento de los niveles de lípidos y lipoproteínas en el plasma, y están relacionadas con el riesgo de sufrir aterosclerosis y enfermedad coronaria cardiaca (1). La determinación de las concentraciones de colesterol de baja densidad (LDL) en plasma sanguíneo es de gran importancia para un correcto diagnóstico y clasificación de estas enfermedades, siendo además la reducción de su concentración en sangre, el objetivo terapéutico de las guías internacionales de abordaje de la enfermedad aterosclerótica vascular (2).

Estado actual de la determinación de LDL colesterol

La guía americana ACC/AHA (American College of Cardiology/American Heart Association, 2018) para prevención temprana de la enfermedad cardiovascular, utiliza los niveles de colesterol LDL para determinar el riesgo que puede tener un paciente en desarrollar enfermedad aterosclerótica vascular (ASCVD), siendo los niveles de colesterol

LDL \geq 160 mg/dl de forma persistente un factor de riesgo de sufrir esta enfermedad, y un valor \geq 190 mg/dl un factor único de alto riesgo (3,4) (tabla 1). Además, la medición de la concentración de LDL es determinante en la decisión de la prescripción de terapia con estatinas y una mezcla de estas con otras drogas como ezetimibe, secuestradores de ácidos biliares, e inhibidores de PCSK9, ya que una reducción de los niveles de LDL en sangre conlleva a una reducción subsecuente del riesgo, y por esto es considerado el objetivo terapéutico de la mayoría de hiperlipemias, siendo para personas con muy alto riesgo, un nivel de Colesterol LDL \leq 70 mg/dl el objetivo terapéutico (4,5).

La guía del Programa Nacional de Educación sobre Colesterol (NCEP), sobre el panel de tratamiento en adultos III, indica que es necesario realizar la determinación de colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos en todos los adultos mayores de 20 años sin factores adicionales de riesgos, una vez cada cinco años, y si no es posible realizar la determinación en ayuno de 9 a 12 horas, se puede realizar la determinación únicamente del colesterol total y del HDL colesterol. Además, dicha guía muestra la clasificación del riesgo basado en los resultados de estas determinaciones (6).

El método de referencia (*Gold-standard*) para la determinación del colesterol de baja densidad (LDL), corresponde a la beta-cuantificación por ultra centrifugación, sin embargo; este método requiere de instrumentación costosa y es poco práctico para el laboratorio clínico de rutina (2). Debido a esto, la determinación de la concentración de colesterol LDL en el laboratorio clínico, incluido en el perfil de lípidos en la mayoría de los centros de salud de nuestro país, se realiza mediante la estimación de la fórmula de Friedewald planteada en el año 1972, la cual estima el LDL como el colesterol total menos el colesterol de alta densidad

(HDL), menos la relación de triglicéridos dividida entre cinco equivalente a la concentración de colesterol de muy baja densidad (VLDL) (4,5).

Tabla 1. Niveles de LDL colesterol asociados a factores de riesgo

| | |
|--------------------------|-------------------|
| LDL colesterol (mg/dl) | |
| 100 | Óptimo |
| 100-129 | Cercano al óptimo |
| 130-159 | Límite alto |
| 160-189 | Alto |
| 190 | Muy alto |
| Colesterol total (mg/dl) | |
| 200 | Deseable |
| 200-239 | Límite alto |
| 240 | Alto |
| HDL colesterol (mg/dl) | |
| 40 | Bajo |
| 60 | Alto |

Tomado de: Expert Panel on Detection, E. (2001). 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*, 285(19), 2486-2497.

Friedewald plantea en su publicación original (1972), que la base del cálculo para la determinación indirecta del LDL, radica en dos observaciones supuestas, la primera es que en sujetos normales la relación de masas de los triglicéridos y del colesterol en el VLDL es de 1:5 y permanece constante, excepto en la disbetalipoproteinemia o hiperlipemia tipo 3 (5), y la segunda es que cuando los quilomicrones no son detectables (en ayuno) la mayoría de los triglicéridos del plasma están contenidos en el VLDL. Sin embargo, la fórmula presenta la limitación de que no puede ser aplicada cuando los niveles de triglicéridos son superiores a los 400 mg/dl (4,7).

En la actualidad, múltiples estudios y publicaciones han demostrado que la estimación de la concentración del colesterol LDL mediante la fórmula de Friedewald muestra resultados no homogéneos, que pueden conllevar a una clasificación incorrecta y al tratamiento incorrecto de los pacientes según la guía NCEP (8).

Las guías del programa de NCEP establecen además una meta de calidad analítica para la determinación del LDL-C definida como error total (sesgo+1.96CV) de 12%, siendo un 4% el error permitido para impresión y otro 4% el error permitido para el sesgo, y debido a que la fórmula utiliza la determinación de otros parámetros del perfil de lípidos, como la determinación del colesterol total, los triglicéridos y el HDL-C, el error analítico total de la estimación de LDL por fórmula de Friedewald debería incorporar la sumatoria del error analítico total de cada una de estas determinaciones que la componen (9,10).

Debido a esto, en los últimos años se han desarrollado métodos directos, también llamados homogéneos para la determinación del LDL-C en los auto analizadores, sin la necesidad de aplicar la estimación por fórmula, dentro de los cuales encontramos mezclas de agentes

surfactantes, polímeros aniónicos y otros componentes que permiten de forma selectiva la determinación del colesterol contenido en las diferentes clases de lipoproteínas del total presentes en suero, y por lo tanto permite la cuantificación directa del colesterol LDL presente en la muestra sin la necesidad de aplicar fórmula (11).

En un estudio realizado en Brasil, en el año 2004, se aplicó la comparación de la determinación del LDL-C por un método directo-homogéneo versus la determinación del LDL calculado por la fórmula de Friedewald, además de la determinación de HDL-C, colesterol total y triglicéridos en ayunas de 12 a 14 horas, en un total de 10 664 muestras de pacientes recolectadas en un periodo de dos años. Los resultados muestran que cuando los niveles de triglicéridos son menores a 150 mg/dl se presenta un sesgo positivo en la estimación del LDL calculado respecto al directo, y cuando la concentración de triglicéridos supera los 300 mg/dl el sesgo del colesterol LDL estimado por fórmula se negativiza con una diferencia de medias de más de 10 mg/dl entre métodos. Además, se observó que a medida que los niveles de colesterol total aumentan en cada uno de los participantes del estudio, con triglicéridos menores a 400 mg/dl, la diferencia de las medias de la determinación del colesterol LDL versus el directo es de hasta 10 mg/dl, siendo el resultado del cálculo con sesgo positivo respecto a la medición directa (10).

A pesar de que en este estudio se muestra una diferencia entre los métodos, esta diferencia muestra una buena correlación estadística, sin embargo, el problema resulta al momento de estratificar a los pacientes por riesgo de sufrir enfermedad cardiovascular, por ejemplo, un paciente con LDL-C (directo) inferior a 130 mg/dl «cercano al óptimo o deseable», podría pasar a clasificarse dentro del «límite alto» (130-159 mg/dl) simplemente al estimar la

concentración con la fórmula de Friedewald, y por ende ser candidato a control de dieta y tratamiento con estatinas (10).

Por otro lado, un paciente con niveles de triglicéridos entre 301 y 400 mg/dl, y LDL-C (directo) de 140 mg/dl «límite alto», podría estimar sus niveles del LDL-C calculado de 126 mg/dl y pasar a reclasificarse como «cercano al óptimo» y por lo tanto suspender el tratamiento con estatinas cuando posiblemente lo requiere. No todos los métodos homogéneos presentan la misma variación en relación a la concentración de triglicéridos, ya que esto depende de la composición de los reactivos constituyentes, principalmente la presencia de agentes tensoactivos (10).

En un estudio más robusto del año 2013, se estudiaron los resultados del perfil de lípidos de un total de 1 340 614 personas, y se realizó la comparación de la estimación del LDL-C con la fórmula de Friedewald con la determinación directa por el método de ultra centrifugación en gradiente de densidad. Los resultados muestran que cuando los niveles de colesterol LDL son bajos, la estimación por fórmula arroja resultados aún mas bajos que la determinación directa, y esta diferencia se magnifica cuando los niveles de triglicéridos son cada vez más elevados. Por ejemplo, cuando la estimación por fórmula muestra resultado de LDL menor a 70 mg/dl, la media de la determinación directa es 9 mg/dl más alto cuando los triglicéridos rondan los 150-199 mg/dl y 18,4 mg/dl más alto cuando los niveles de triglicéridos rondan los 200-399 mg/dl (12).

Según este estudio, debido a que el sesgo de la estimación del colesterol por medio de la fórmula subestima los niveles reales de LDL colesterol, principalmente a concentraciones cercanas a la meta de tratamiento de 70 mg/dl según las guías internacionales, es de gran

importancia en pacientes de alto riesgo una evaluación adicional o la implementación de la determinación directa del LDL colesterol, cuando los niveles de triglicéridos son mayores a 150 mg/dl, ya que la interpretación del resultado sesgado puede llevar a suspender tratamiento a pacientes que si lo requieren (12).

A pesar de que la fórmula de Friedewald original planteaba que no se debe aplicar cuando los niveles de triglicéridos superan los 400 mg/dl, debido a los resultados de estudios como los descritos anteriormente y a la baja confiabilidad de los resultados calculados con la fórmula en comparación con el método de referencia, se considera que incluso cuando los niveles de triglicéridos son mayores a 200 mg/dl, el 75% de los resultados muestran diferencias inferiores al 10%, siendo entonces mejor la concordancia con el método de referencia cuando los niveles de triglicéridos son menores a 200 mg/dl ya que solo el 86%-92% muestran diferencias inferiores al 10% (13).

Además de las fórmula de Friedewald, existen al menos otras 10 modificaciones de fórmula, descritas planteadas para grupos poblacionales específicos, sin embargo, su aplicación no está recomendada por falta de estudios de validación y la necesidad de adecuar la fórmula según la población, por lo que se recomienda continuar el uso de la fórmula de Friedewald por un tema de ahorrar costos, cuando los niveles de triglicéridos son inferiores a 200 mg/dl y el uso de un método directo para LDL cuando los triglicéridos son mayores a 150 mg/dl, inclusive (14).

Si tomamos en consideración la aplicación de la fórmula de Friedewald para estimar la concentración de LDL-C en pacientes con hiperlipemia secundaria asociada a diabetes mellitus tipo II, múltiples estudios muestran una pobre correlación entre los resultados del

LDL directo y calculado en este tipo de pacientes, cuando no poseen control glicémico (HbA1c mayor a 8%), a diferencia de los pacientes con control de la enfermedad que si presentan buena correlación. Debido a que la diabetes presenta un riesgo adicional de enfermedad cardiovascular, no se recomienda el uso de la fórmula en pacientes diabéticos sin control glicémico (2,15).

Pese a la evidencia encontrada respecto a la heterogeneidad de los resultados del colesterol LDL estimado con fórmula, la NCEP no hace referencia a la indicación de reemplazar la estimación con fórmula por la determinación del LDL de forma directa, sin embargo, si es una recomendación para aquellos métodos analíticos homogéneos modernos que son capaces de cumplir con los criterios de calidad mínimos deseados.

Conclusiones

Debido a que el colesterol LDL continúa siendo un parámetro clínico primordial para la clasificación de pacientes con riesgo de sufrir enfermedad cardiovascular y, además, su reducción es el objetivo terapéutico de las guías internacionales actuales, no es una opción su sustitución en los perfiles de lípidos utilizados actualmente en los laboratorios clínicos, sin embargo, se recomienda la incorporación de la estimación del colesterol-No-HDL, el cual corresponde al cálculo del colesterol total menos el HDL, y se basa en el supuesto que el resultado de la resta contempla el VLDL más el LDL, y por lo tanto no tiene influencia de los niveles de triglicéridos ni lipoproteínas atípicas, por lo que se está contemplando la inclusión de este cálculo en el perfil de lípidos actual e incluso utilizar su reducción como objetivo terapéutico (4,13).

Además, se recomienda la inclusión de la determinación directa de la Apo-B, lipoproteína presente en el 90% de los LDL y el restante mayormente en los VLDL, por lo que es una determinación indirecta de las partículas aterogénicas, siendo un predictor directo del riesgo de enfermedad cardiovascular, mejor que cualquier estimación directa de lípidos y otras lipoproteínas (4,13).

Conflictos de interés

El autor declara que no tiene conflictos de interés.

Referencias

1. Real JT, Ascaso JF. Metabolismo lipídico y clasificación de las hiperlipemias. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*. (2020); 33, 3-9.
2. Vieira PL, Araújo G, Teló GH, Smidt LF, Jost MF, Furtado, et al. Low-density lipoprotein values estimated by Friedewald equation are affected by diabetes control. *International journal of cardiovascular sciences*. 2016; 29 (5): 348-354.
3. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn E, et al. ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019; 74(10) :1376-1414.
4. Grundy SM, Stone NJ, Baile AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 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. *Journal of the American College of Cardiology*. 201; 73(24): e285-e350.
5. Mach F , Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula, M, Badimon, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Russian Journal of Cardiology*. 2020; 25(5), 3826.
6. Expert Panel on Detection, E. 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(19), 2486-2497.
7. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson, DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clinical chemistry*. 1972; 18(6), 499-502.

8. Mora S, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Comparison of LDL cholesterol concentrations by Friedewald calculation and direct measurement in relation to cardiovascular events in 27 331 women. *Clinical chemistry* (2009); 55(5), 888-894.
9. Nauck M, Warnick GR, Rifai N. Methods for measurement of LDL-cholesterol: a critical assessment of direct measurement by homogeneous assays versus calculation. *Clinical chemistry* (2002); 48(2), 236-254.
10. Cordova CM, Schneider CR, Juttel ID, Cordova, M. Comparison of LDL-cholesterol direct measurement with the estimate using the Friedewald formula in a sample of 10,664 patients. *Arquivos brasileiros de cardiologia* 2004; 83(6), 476-481.
11. Miller WG, Myers GL, Sakurabayash I, Bachmann LM, Caudill SP, Dziekonski A, et al. Seven direct methods for measuring HDL and LDL cholesterol compared with ultracentrifugation reference measurement procedures. *Clinical chemistry* (2010); 56(6), 977-986.
12. Martin SS, Blaha MJ, Elshazly MB, Brinton EA, Toth PP, McEvoy JW, et al. Friedewald-estimated versus directly measured low-density lipoprotein cholesterol and treatment implications. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013; 62(8), 732-739.
13. Bairaktari ET, Seferiadis KI, Elisaf MS. Evaluation of methods for the measurement of low-density lipoprotein cholesterol. *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics*. 2005; 10(1), 45-54.
14. Nigam PK. Calculated low density lipoprotein-cholesterol: Friedewald's formula versus other modified formulas: calculated LDL-cholesterol. *International Journal of Life Science and Medical Research*. 2014; 4(2), 25.
15. Rubiés-Prat J, Reverter JL, Sentí M, Pedro-Botet J, Salinas I, Lucas A, et al. Calculated low-density lipoprotein cholesterol should not be used for management of lipoprotein abnormalities in patients with diabetes mellitus. *Diabetes care*, 1993; 16(8), 1081-1086.