

Cálculo de la lipoproteína de baja densidad en niños con hiperlipidemia secundaria a enfermedades renales

Dr. Silvestre García-de la Puente,* Dr. José Luis Arredondo-García,** Dra. Ma. del Pilar Pérez-Martínez***

RESUMEN

Introducción: El estudio del perfil de lípidos en la clínica, incluye la medición de colesterol total, triglicéridos, lipoproteínas de baja densidad (LDL), lipoproteínas de alta densidad (HDL) y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). En los laboratorios clínicos, la medición de LDL es calculada mediante la Ecuación de Friedewald descrita en 1972; sin embargo, esta fórmula tiene limitaciones entre las que se incluye la hiperlipidemia secundaria a enfermedades renales. Por esta razón se efectuó el presente estudio con objeto de evaluar la utilidad del cálculo de LDL mediante una ecuación por análisis de regresión, comparado con el valor obtenido mediante la fórmula de Friedewald y la medición directa por un método automatizado.

Material y método: Se obtuvieron 141 muestras sanguíneas en 25 niños al principio y durante su evolución cuando recibieron tratamiento para la hiperlipidemia. Las muestras fueron analizadas para la medición por método automatizado de colesterol, triglicéridos, HDL y LDL. Se efectuó análisis de regresión lineal múltiple considerando como variable dependiente la determinación de LDL y como variables independientes las cifras de colesterol, HDL y triglicéridos.

Resultados: Con el modelo de regresión se obtuvo la siguiente ecuación de predicción: $LDL = (0.917 \cdot Col) - (0.114 \cdot Trig) - (0.717 \cdot HDL) - 8.985$ con una R^2 de .9642 y una significancia muy alta del modelo y de los coeficientes.

Conclusiones: El cálculo de LDL mediante esta fórmula es útil en niños con hiperlipidemia secundaria a enfermedades renales.

Palabras clave: Hiperlipidemia, estimación de lipoproteínas de baja densidad, enfermedades renales, niños.

ABSTRACT

Background: Study of lipid profile in clinical practice includes measurement of total cholesterol, triglycerides, low density lipoproteins (LDL), high density lipoproteins (HDL) and very-low density lipoproteins (VLDL). In clinical laboratories, measurement LDL is calculated by the Friedewald Equation described in 1972; however, this formula has some limitations as in cases of hyperlipidemia secondary to renal diseases. This study was designed in order to evaluate the usefulness of calculation of LDL by a regression analysis equation, compared with the value obtained by the Friedewald formula and direct measurement by an automatic method.

Material and method: One hundred and forty-one blood samples were obtained from 25 children with hyperlipidemia secondary to renal disease, at beginning and during follow-up while under treatment for hyperlipidemia. Samples were analyzed by an automatic method to detect cholesterol, triglycerides, HDL and LDL. A linear regression analysis was performed considering values of LDL as an dependent variable and values of cholesterol, HDL and triglycerides as independent variables.

Results: With the regression model the following predictive equation was obtained: $LDL = (0.917 \cdot Col) - (0.114 \cdot Trig) - (0.717 \cdot HDL) - 8.985$. R^2 was of 0.9642 with a high significance of the model and the coefficients.

Conclusions: Calculation of LDL by this formula is useful in children with hyperlipidemia secondary to renal diseases.

Key words: Hyperlipidemia, cholesterol LDL calculation, renal diseases, children.

La arterioesclerosis generalmente se inicia en la infancia y está estrechamente relacionada con hiperlipidemia o con hipertensión arterial.¹ Una disminución en los factores de riesgo cardio-

vascular, entre los cuales se encuentran el colesterol total y la lipoproteína de baja densidad (LDL) ha mostrado un claro beneficio para reducir la enfermedad cardiovascular (ECV) en adultos.² En niños, las causas más frecuentes de

* Servicio de Nefrología.

** Unidad de Apoyo a la Investigación Clínica

*** Departamento de Análisis Clínicos.

Instituto Nacional de Pediatría. Secretaría de Salud.

Correspondencia: Dr. Silvestre García-de la Puente. Instituto Nacional de Pediatría. Insurgentes Sur 3700-C, colonia Insurgentes Cuicuilco. México 04530 D.F. Tel: 10 84 09 00 correo electrónico: garciadelapuente@hotmail.com

Recibido: noviembre, 2008. Aceptado: febrero, 2009.

Este artículo debe citarse como: García PS, Arredondo GJL, Pérez MMP. Cálculo de la lipoproteína de baja densidad en niños con hiperlipidemia secundaria a enfermedades renales. Acta Pediatr Mex 2009;30(2):84-88.

La versión completa de este artículo también está disponible en: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

hiperlipidemia secundaria, son las debidas a enfermedades renales, como sucede en pacientes con síndrome nefrótico (SN) o proteinuria persistente, insuficiencia renal crónica (IRC) y trasplante renal (TR), lo que conduce a la hiperlipidemia por diversos mecanismos.³⁻¹⁰ Esta a su vez da lugar a dos tipos de complicaciones, arterioesclerosis y glomeruloesclerosis.

El III reporte del Programa Nacional de Educación en Colesterol (NCEP), señala que la disminución los niveles séricos de LDL en adultos, es el principal objetivo para reducir la ECV.¹¹ El informe del panel de expertos también menciona la necesidad de disminuir LDL en niños. Se clasifican estos niveles en óptimos cuando son menores a 110; limítrofes, entre 110 y 129 y altos cuando son iguales o mayores de 130.¹²

El estudio del perfil de lípidos en la clínica, incluye la medición de colesterol total, triglicéridos, LDL, lipoproteínas de alta densidad (HDL) y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). En los laboratorios clínicos, la medición de LDL es calculada mediante la Ecuación de Friedewald¹³ descrita en 1972: $LDL = (\text{colesterol} - HDL - (\text{triglicéridos}/5))$. El principio de esta ecuación considera que el colesterol contiene las tres principales lipoproteínas: HDL, VLDL y LDL y que las VLDL, que son las transportadoras principales de triglicéridos pueden ser estimadas adecuadamente mediante un quinto de los triglicéridos.

Este método se ha utilizado hasta el momento por ser eficaz y por su bajo costo. Las limitaciones de esta fórmula ocurren cuando existe hipertrigliceridemia, sobre todo si es superior a 400 mg/dL; cuando hay exceso de quilomicrones y cuando existe disbetalipoproteinemia. En estas circunstancias se recomienda utilizar métodos directos¹⁴ desde la β cuantificación, basada en ultracentrifugación, que ha sido considerada la medición de referencia, hasta los nuevos métodos automatizados.

Los niños con hiperlipidemia secundaria a enfermedades renales como ocurre en el síndrome nefrótico, en la proteinuria persistente, en la insuficiencia renal crónica o en quienes reciben un trasplante renal, frecuentemente tienen hipertrigliceridemia y cifras variables de HDL que podrían alterar la estimación de LDL por la fórmula de Friedewald. Por esta razón se efectuó el presente estudio con objeto de evaluar la utilidad del cálculo de LDL mediante una ecuación obtenida por análisis de regresión, comparado con el valor obtenido mediante la fórmula de Friedewald y la medición directa por un método automatizado.

MATERIAL Y MÉTODO

Población

Durante un estudio clínico de "brazos cruzados" de un año de duración para valorar la eficacia y seguridad del uso de simvastatina en el tratamiento de la hiperlipidemia en niños con enfermedades renales,¹⁵ se obtuvieron 141 muestras sanguíneas después de ayuno de 10 a 12 h, en 25 niños al principio y durante su evolución. La edad osciló entre 4 y 17 años con un promedio de 12.44 años, no había predominio de sexos, 13 pacientes tenían sobrepeso, 2 obesidad y 10 estaban eutróficos.

Laboratorio

Se tomaron muestras de sangre total para obtener suero; fueron conservadas en congelación a -20°C hasta el momento de cuantificar colesterol, triglicéridos, HDL y LDL. Las muestras se dejaron a temperatura ambiente para su descongelación, después se homogenizaron y se depositó en la copa 0.5 mL de suero. Se utilizó un equipo automatizado (SYNCHRON LX20) de la casa Beckman Coulter de México. Se cargaron los reactivos de los 4 analitos compatibles con el sistema. Después se verificó la calibración del sistema, se programaron y midieron los controles y por último se analizaron las muestras de acuerdo al protocolo de operación del sistema.

El procedimiento de la medición es un método cinético de punto final con un intervalo de tiempo fijo. La proporción utilizada es de una parte de muestra "x" a una parte "y" de concentración del reactivo de cada analito. El sistema controla el cambio de absorbancia para colesterol (520 nm), triglicéridos (520 nm), HDL (520 nm), y LDL (560 nm). Este cambio es directamente proporcional a la concentración de la muestra. El sistema realiza automáticamente todos los cálculos necesarios para dar el resultado final.

Análisis estadístico

Los valores de los lípidos se resumen con mediana, mínimos y máximos dada la distribución sesgada de ellos. Se efectuó análisis de regresión lineal múltiple considerando como variable dependiente la determinación de LDL y como variables independientes las cifras de colesterol, HDL y triglicéridos. Se evaluaron puntos de influencia y se corroboraron los supuestos del modelo de regresión lineal.

RESULTADOS

Los datos basales se muestran en el cuadro 1. En el cuadro 2, se resumen los valores de los lípidos. Debido a que inicialmente tenían en general valores altos y a que con el tratamiento se modificaron, su distribución es sesgada; por este motivo se anotan la mediana, valores mínimos y máximos. Los valores de LDL predichos por el modelo de regresión (LDL R) se asemejan más a los que se obtuvieron por la fórmula de Friedewald (LDL F). La figura 1, muestra la relación entre los valores de LDL medida y la LDL calculada por la regresión mediante la ecuación de regresión, que indica que la concentración sérica de LDL es igual al valor de la constante (- 8.985) más 0.917 multiplicado por la cifra de colesterol, más -0.114 multiplicado por el valor de triglicéridos, más - 0.717 multiplicado por la cifra de HDL. Si se cambian los signos con fines didácticos, la fórmula quedaría de la siguiente manera: $LDL = (0.917 * Col) - (0.114 * Trig) - (0.717 * HDL) - 8.985$. El modelo da un coeficiente de determinación de 0.9642, lo que indica que sólo un 3.6% de la variabilidad de la LDL no es explicada por el modelo.

En el cuadro 3, se anotan el valor de los coeficientes con su significancia y el intervalo de confianza al 95%. Los tres coeficientes son altamente significativos.

Cuadro 1. Datos basales (n = 25)

| | |
|----------------------------|---------------|
| Edad (años) | 12.44 ± 3.22 |
| Peso (kg) | 41.84 ± 15.51 |
| Talla (m) | 1.36 ± 0.19 |
| Sexo Masc. | 12 |
| Estado nutricional | |
| Eutrófico | 10 |
| Sobrepeso | 13 |
| Obesidad | 2 |
| Patología | |
| S. Nefrótico o proteinuria | 9 |
| Insuf. Renal | 6 |
| Trasplante R. | 10 |

Cuadro 2. Niveles séricos de lípidos (mg/dL)

| Lípido | Mediana | Mínimo | Máximo |
|---------------|---------|--------|--------|
| Colesterol | 217 | 121 | 425 |
| Triglicéridos | 230 | 33 | 572 |
| HDL | 46.7 | 18.7 | 110.3 |
| LDL | 130.7 | 40.1 | 289 |
| LDL F | 124.3 | 5 | 279.5 |
| LDL R | 129.2 | 39.5 | 289.6 |

Cuadro 3. Coeficientes β estimados en el modelo

| | Coeficientes B | t | p | IC 95 % Inferior Superior |
|---------------|----------------|----------|------|---------------------------|
| Constante | - 8.985 | - 2.008 | .047 | - 17.832 - .138 |
| Colesterol | 0.917 | 54.411 | .000 | 0.884 0.951 |
| Triglicéridos | - 0.114 | - 12.266 | .000 | - 0.132 - 0.095 |
| HDL | - 0.717 | - 11.722 | .000 | - 0.838 - 0.596 |

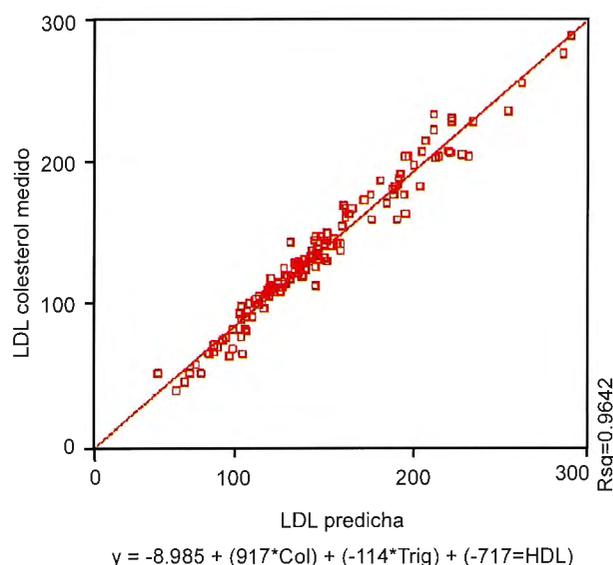


Figura 1. Modelo de regresión.

En la figura 2 se compara la relación entre la LDL medida con la estimada por la fórmula de Friedewald y la estimada mediante el modelo de regresión. Ambas son buenas, pero es más alta la obtenida por regresión.

DISCUSIÓN

Desde la publicación original de Friedewald, el cálculo de LDL se ha hecho en forma sistemática por la mayoría de los laboratorios clínicos y en estudios clínicos, con lo que se evita el costo del estudio. Además, el cálculo se recomienda dentro de los análisis de escrutinio por el III informe del NCEP en adultos y en estudios de costo-efectividad¹⁶ que sugieren su utilización principalmente en países en vías de desarrollo. Debido a las limitaciones de la fórmula, en especial en poblaciones seleccionadas,

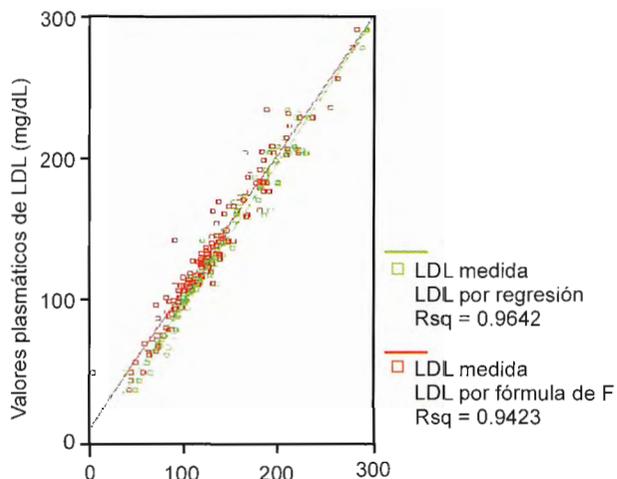


Figura 2. Correlación entre LDL medida y LDL estimada.

así como en hipertrigliceridemia, diabetes y enfermedades renales crónicas, se recomienda usar métodos directos, aunque también se han propuesto otros métodos para el cálculo. La situación más común es hipertrigliceridemia; con cifras mayores de 400 mg/dL; se sugiere utilizar 1/6 de triglicéridos para el cálculo de VLDL que usa la fórmula de Friedewald.¹⁷ Por otra parte, la intensidad del tratamiento de la hiperlipidemia se percibe de acuerdo a los niveles séricos de lípidos, especialmente LDL. Si se toman en cuenta los valores de LDL sugeridos para clasificarlos en óptimos, limítrofes o altos,¹² la subestimación de LDL obtenida por la fórmula de Friedewald, cuando las cifras de LDL se encuentran cercanas a los puntos de corte, podrían indicarse medidas terapéuticas menos estrictas. En estos casos se recomienda utilizar métodos directos, o bien fórmulas mediante análisis de regresión.¹⁸

En pacientes adultos en hemodiálisis se han propuesto dos fórmulas¹⁹ que son: $LDL-C = 0.41C - 0.14TG + 0.66ApoB - 10.43$; $LDL-C = 0.94C - .94HDL - .19TG$. Sucede lo contrario cuando los triglicéridos son menores de 100 mg/dL, en cuyo caso se puede sobreestimar

el valor de las LDL. En este caso se sugiere utilizar la siguiente fórmula: $LDL (mg/dL) = TC/1.19 + TG/1.9 - HDL/1.1 - 38$.²⁰

Nuestra población, es seleccionada porque sólo incluye niños con hiperlipidemia secundaria a enfermedades renales; sin embargo, abarca prácticamente todas las patologías que por distintos mecanismos pueden ocasionar hiperlipidemia, como el síndrome nefrótico o la proteinuria persistente; la insuficiencia renal; el trasplante renal. Debido a esto proponemos como método alternativo para evaluar la concentración sérica de LDL, el uso del valor obtenido por el método de regresión múltiple de acuerdo a los niveles séricos de colesterol, triglicéridos y HDL, lo que proporciona una estimación más precisa que la obtenida por la fórmula de Friedewald.

Desde un punto de vista terapéutico, tanto en adultos como en niños se ha recomendado utilizar métodos más estrictos (dieta) para el tratamiento de la hiperlipidemia, incluyendo el farmacológico, cuando la tasa de concentración de LDL es superior a 130 mg/dL. En nuestra población, cuando la LDL real era superior a 130 mg/dL, hubo una subestimación de este valor de 3.5% usando la fórmula de regresión y de 7.8% usando la de Friedewald. En el cuadro 4 se muestran los errores que se cometerían en la estimación de LDL por ambos métodos; se nota que son menores los obtenidos por la fórmula de regresión propuesta.

La generalización de esta fórmula en niños con hiperlipidemias primarias o secundarias a otras patologías como por ejemplo medicamentos y diabetes, estaría sujeta a su evaluación con un mayor número de estudios.

CONCLUSIONES

La fórmula obtenida por regresión lineal múltiple: $LDL = (0.917 * Col) - (0.114 * Trig) - (0.717 * HDL) - 8.985$, es útil para estimar los niveles séricos de LDL, tomando las

Cuadro 4. Errores en la estimación de LDL por categorías de riesgo

| LDL medida | | LDL F. de Friedewald | | | LDL regresión | | |
|------------|----|----------------------|----------|------|---------------|----------|------|
| | N | < 110 | 110-<130 | ≥130 | < 110 | 110-<130 | ≥130 |
| < 110 | 39 | 39 | 0 | 0 | 39 | 0 | 0 |
| 110-<130 | 30 | 12 | 17 | 1 | 3 | 25 | 2 |
| ≥130 | 72 | 1 | 10 | 61 | 0 | 4 | 68 |

muestras sanguíneas en ayuno de 10 a 12 h, en los niños con hiperlipidemia secundaria a enfermedades renales incluyendo el trasplante renal.

REFERENCIAS

1. Tracy RE, Newman III WP, Wattigney WA, Srinivasan SR, Strong JP, Berenson GS (1995) Histologic features of atherosclerosis and hypertension from autopsies of young individuals in a defined geographic population: The Bogalusa Heart Study. *Atherosclerosis* 116:163-79
2. Ross SD, Allen IE, Connelly JE, Korenblat BM, Smith ME, Bishop D, Luo D (1999) Clinical outcomes in statin treatment trials: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 159: 1793-802
3. Kaysen GA (1991) Hyperlipidemia of the nephrotic syndrome. *Kidney Int* 39: Suppl 31 S8-S15
4. Joven J, Villabona C, Vilella E, Masana L, Albertí R, Vallés M (1990) Abnormalities of lipoprotein metabolism in patients with the nephrotic syndrome. *N Eng J Med* 323:579-84
5. Chan MK, Varghese Z, Moorhead JF (1981) Lipid abnormalities in uremia, dialysis and transplantation (review). *Kidney Int* 19:625-37
6. Querfeld U. Disturbances of lipid metabolism in children with chronic renal failure (1993) *Pediatr Nephrol* 7:749-57
7. Attman PO, Alaupovic P (1991) Lipid abnormalities in chronic renal insufficiency. *Kidney Int.* 39: Suppl 31:S16-S23
8. Druke TB, Abdulmassih Z, Lacour B, Bader C, Chevallier A, Kreis H (1991) Atherosclerosis and lipid disorders after renal transplantation. *Kidney Int* 39: Suppl 31: S24-S28.
9. Silverstein DM, Palmer J, Polinsky MS, Braas C, Conley SB, Baluarte HJ (2000). Risk factors for hyperlipidemia in long-term pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Nephrol* 14:105-10
10. Aguilar-Salinas CA, Díaz-Polanco A, Quintana E, Macías N, et al (2002) Genetic factors play an important role in the pathogenesis of hyperlipidemia post-transplantation. *Am J Kidney Dis* 40:169-77
11. National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III. *Circulation* 2002;3144-421.
12. National Cholesterol Education Program. Report of the Expert Panel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents. *Pediatrics* 1992; 89(suppl):525-84.
13. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18:499-502.
14. Bairaktari ET, Seferiadis KI, Elisaf MS. Evaluation of methods for the measurement of low-density lipoprotein cholesterol. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2005;10:45-54.
15. García de la Puente S, Arredondo JLG, Gutiérrez PC, Bojorquez AO, Maya ER, Pérez PM. Eficacia y seguridad de la simvastatina en el tratamiento de la hiperlipidemia en niños con enfermedades renales. *Memorias de la CIII Reunión Reglamentaria de la Asociación de Investigaciones Pediátricas* 2006; pp 41-49.
16. Assawitoontip S, Wiwanitkit V. Cost-effective study of determination methods for low-density lipoprotein by new direct assay compared to Friedewald's formula calculation in hypercholesterolemic subjects. *J Med Assoc Thai.* 2002; 85 Suppl 1: S91-6.
17. Wilson PW, Zech LA, Gregg RE, Shaeffer EJ, Hoeg JM, Sprecher DL, Brewer HB Jr. Estimation of VLDL-cholesterol in hiperlipidemia. *Clin Chem Acta* 1985; 151:285-91.
18. Ebién-Zajjur A, Ebién-Zajjur M. Cálculo de la concentración de colesterol de la lipoproteína de baja densidad: Análisis de regresión versus fórmula de Friedewald. *Rev Med Chil* 2001; 129:1263-70.
19. Bairaktari ET, Tzallas C, Kalientzidou M, Tselepis AD, Siamopoulos KC, Seferiadis KI, Elisaf MS. Evaluation of alternative calculation methods for determining low-density lipoprotein cholesterol in hemodialysis patients. *Clin Biochem* 2004; 37:937-40.
20. Ahmadi SA, Boroumand MA, Gohari-Moghaddam K, Tajik P, Dibaj SM. The impact of low serum triglyceride on LDL-cholesterol estimation. *Arch Iran Med* 2008; 11:318-21.