Investigación Clínica 31(4): 177-188, 1990

CONFIABILIDAD DEL USO DE LA FORMULA DE FRIEDEWALD EN LA ESTIMACION DE LOS INDICES DE RIESGO ATEROSCLEROTICO

Humberto Valbuena, Hermes Florez, Nathalie Chacón, Gilberto Campos y Elena Ryder

Instituto de Investigaciones Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Apartado 1151, Maracaibo, Venezuela

Palabras Claves: *Fórmula de Friedewald, LDL-colesterol*

RESUMEN

Para estimar la confiabilidad del cálculo de la concentración de LDL-colesterol (LDL–C) mediante el uso de la fórmula de Friedewald y su ulterior aplicación en la obtención de los índices pronósticos LDL–C/HDL–C y Col–T/HDL–C, se estudiaron 68 pacientes, mayores de 30 años y con valores de sus triglicéridos inferiores a los 400 mg/dl. En todos ellos se determinaron las concentraciones séricas de colesterol total (Col–T), triglicéridos (TG) y HDL–colesterol (HDL–C) y se practicó además electroforesis de lipoproteínas. La concentración estimada de LDL–C se obtuvo aplicando la fórmula de Friedewald: LDL–C = Col–T – (HDL–C + TG/5), y este valor se comparó con el obtenido en el análisis electroforético. Ambas cifras fueron similares, confirmando la confiabilidad de dicha fórmula. Al utilizar la relación de Delong: LDL–C = Col –T – (HDL–C + TG/6) y comparar ambos valores estimados de LDL–C no se observaron diferencias significativas. El LDL–C estimado se utilizó para determinar el índice de riesgo aterosclerótico: LDL–C/HDL–C y se comparó con el índice Col–T/HDL–C, evidenciándose diferencias para las hiperlipidemias II-B y IV; mientras que para la hiperlipidemia II-A los valores de los índices fueron similares.

INTRODUCCION

El colesterol es un lípido, componente principal de las membranas celulares y

Recibido: 11-07-90
Aceptado: 10-12-90

precursor de los ácidos biliares y hormonas esteroideas, que es transportado en la sangre en forma de lipoproteínas. Los niveles plasmáticos del colesterol dependen de la participación de factores hereditarios, nutricionales y de otros factores como la obesidad y el sedentarismo (22).

El estudio de las principales lipoproteínas plasmáticas puede realizarse en muestras de individuos en ayunas; así se tienen: las LDL (lipoproteínas beta o de baja densidad), las VLDL (lipoproteínas prebeta o de muy baja densidad) y las HDL (lipoproteínas alfa o de alta densidad). Las LDL son la clase más aterogénica y típicamente contienen 60% al 70% del total del colesterol plasmático. Las HDL usualmente contienen del 20% al 30% del colesterol total y sus niveles están inversamente relacionados con el riesgo de Cardiopatía Isquémica Ateroesclerótica (CIA). Las VLDL, cuyo principal componente son los triglicéridos (TG), contienen del 10% al 15% del total del colesterol sérico (22).

La demostración del efecto que tienen niveles altos de LDL–Colesterol (LDL–C) en el aumento del riesgo ateroesclerótico y por tanto, en la aparición de CIA, ha sido el resultado de numerosos estudios con evidencia epidemiológica (1, 15, 18), genética (24), fisiológica (3) y en modelos animales experimentales (23). Esto también se documenta con los aportes de investigaciones donde se ha demostrado que reduciendo los niveles de LDL–C se previene el desarrollo de CIA (2, 6, 19, 20).

Considerando que la CIA es de origen multifactorial, varios factores de riesgo como la hipertensión arterial y el tabaquismo (7), el sexo masculino(21), la historia familiar de CIA prematura, la diabetes mellitus, la obesidad (9), niveles bajos de HDL–C (HDL–C $<$ 35 mg/dl) y la hipertrigliceridemia (22), entre otros, han de ser tomados en cuenta en los esfuerzos para lograr una prevención médica eficaz (25).

Existen pues un considerable interés clínico y epidemiológico en determinar las concentraciones del colesterol de las principales lipoproteínas (VLDL–C, HDL–C y LDL–C). Por tanto, el desarrollo de métodos simples y rutinarios para su exacta cuantificación es de urgente demanda. Los métodos más comúnmente usados para su estudio, esto es, ultracentrifugación preparativa y electroforesis de lipoproteínas, son procedimientos laboriosos y costosos, que además requieren de muchas horas de trabajo, y por tanto se llevan a cabo sólo en ciertos laboratorios de investigación (5, 10, 16).

Un procedimiento para determinar indirectamente las concentraciones séricas del LDL–C fue propuesto por Friedewald y Col. (13); siempre y cuando los valores de los TG no excedan los 400 mg/dl y cuando los quilomicrones y lipoproteínas beta-flotantes estén ausentes. Sin embargo, en estudios recientes se ha sugerido la fórmula propuesta por Delong y Col. (12), debido a que se obtuvo un error de menor magnitud que con el de la fórmula de Friedewald. En ambos casos se utilizó la centrifugación preparativa como método de referencia (12).

El propósito del presente trabajo fue realizar un estudio que, utilizando la ecuación descrita por Friedewald, permita en forma rutinaria determinar los niveles del LDL–C, y aplicar estos valores en los índices pronósticos ateroescleróticos LDL–C /HDL–C y Col–T/HDL–C (11), utilizando la electroforesis en gel de agarosa como método de referencia, método más asequible a los laboratorios clínicos.

MATERIALES Y METODOS

Población

La población estuvo constituída por pacientes, que asistían a la Consulta de Enfermedades Metabólicas del Instituto de Investigaciones Clínicas de la Universidad del Zulia, mayores de 30 años y con niveles de triglicéridos séricos por debajo de los 400 mg/dl. Para la fecha del estudio se había completado el análisis de lipoproteínas en 68 sujetos clasificados como normolipidémicos o con hiperlipidemias tipo II-A, II-B y IV, de acuerdo a valores de referencia de Camejo y Cols. (4). Los sujetos no habían recibido tratamiento dietético ni medicamentoso para el momento del estudio.

Método de Laboratorio

A cada paciente se le tomó una muestra de sangre venosa (10 ml) 14 horas después de la última comida y se le practicaron determinaciones, a través de métodos enzimáticos de los niveles séricos de: Col–T, TG y HDL–C (Sclavo Diagnostic, Italia). Para la separación electroforética de lipoproteínas en gel de agarosa y cuantificación del colesterol de las lipoproteínas aisladas se procedió según técnica de Camejo y Col. (5).

Modelos de Análisis

Las concentraciones estimadas del LDL–Colesterol se obtuvieron mediante la Fórmula de Friedewald (13): LDL–C = Col–T – (HDL–C + TG/5) y mediante la aplicación de la ecuación propuesta por Delong y Col. (12): LDL–C =Col–T – (H DL–C + TG/6); estos valores fueron comparados mediante análisis de regresión con los obtenidos a través del estudio electroforético.

Se practicó así mismo, un estudio comparativo, mediante análisis de regresión y T de student, entre los percentiles de riesgo ateroesclerótico propuesto en el estudio de Framingham para las relaciones Col–T /HDL–C y LDL–C/HDL–C (utilizando los valores estimados de LDL–C), en cada una de las hiperlipidemias en estudio.

La separación de las bandas de lipoproteínas fue buena, permitiendo un fácil corte de los segmentos del gel de agarosa que contenían las lipoproteínas. Tanto los sueros normales como los de los sujetos con hiperlipidemias fueron bien fraccionados. El porcentaje de recuperación del colesterol a través de la electroforesis fue del 95% ± 8 (D.E.) en términos del colesterol total.

Los valores promedio ± D.E. de las determinaciones de lípidos y lipoproteínas en los sujetos estudiados se presentan en la Tabla I.

TABLA I

DISTRIBUCION DE LOS LIPIDOS EN LOS GRUPOS EN ESTUDIO

	Normales n = 26	Dislipidémicos		
		II–A n = 14	II–B n = 24	IV n = 14
Col-T	176 ± 19 (139 - 210)	251 ±40 (211 - 367)	285±33 (226 - 344)	204±31 (153 - 254)
TG	103 ± 36 (47 - 188)	119± 37 (66 - 199)	291±68 (165 - 380)	289±50 (229 - 372)
HDL-C	51 ± 13 (33 - 79)	59± 18 (34 - 102)	42±9 (23. 64)	42±12 (25 - 64)
VLDL-C	22 ±6 (13 - 32)	29±6 (18 - 38)	60±16 (42 - 89)	51 ±12 (69 - 34)
LDL-C	103 ± 14 (75 - 126)	163 ±29 (132 - 241)	184±30 (141 - 244)	112 ±20 (63 - 127)

Los valores están expresados en mg/dl y representan el promedio ±D.E. del número de pacientes estudiados expresado como n.
Entre paréntesis los valores extremos

En sujetos normolipidémicos se obtuvieron altos coeficientes de correlación ($p < 0.01$) al usar tanto la fórmula de Friedewald ($r = 0.90$) como la fórmula de Delong ($r = 0.92$) y los valores obtenidos en la electroforesis. En pacientes con hiperlipidemias tipo II–A igualmente se encontraron coeficientes altamente significativos ($r = 0.97$; $p < 0.01$) (Fig. 1).

Por otra parte, en pacientes con hiperlipidemias tipo II–B y tipo IV pese a haber una alta significación estadística ($p < 0.01$), los coeficientes de correlación fueron discretamente más bajos $r = 0.86$ para el tipo II–B (Fig. 2a) y $r = 0.82$ en el tipo IV (Fig. 2b).

El análisis de los índices de riesgo ateroesclerótico sujetos a comparación en las hiperlipidemias estudiadas, se presenta en las Figs. 1 y 2; se observa que para los tipos II–B y IV, la relación Col–T/HDL–C corresponde a percentiles de riesgo significativamente mayores ($p < 0.05$) que los correspondientes a la relación LDL–C/HDL–C; mientras que para el tipo II–A las relaciones consideradas no presentan diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$).

DISCUSION

Teniendo en cuenta que la mayor parte del colesterol plasmático se encuentra en las LDL (22), se obtuvo que la concentración de Col–T estaba más directamente correlacionada con los niveles de LDL–C que con cualquier otra fracción lipoproteica ($r = 0.85$); y así, mientras el LDL–C ha sido escogido como el objetivo de los esfuerzos para disminuir el colesterol sérico y el riesgo de CIA, los niveles de Col–T podrían ser usados en su lugar en las etapas iniciales de la evaluación lipídica del paciente, pues su determinación es más asequible y menos costosa; de este modo el LDL–C, que ofrece mayor precisión como factor de riesgo ateroesclerótico, podría ser utilizado en instancias posteriores para tomar decisiones sobre cualquier intervención dietética o medicamentosa que sea necesario (22). Sin embargo, con la posibilidad de determinar rutinariamente los niveles de LDL–C empleando una fórmula matemática, a partir de un perfil lipídico indirecto (Col–T, HDL–C y TG), se logra una información importante que permite definir la conducta terapéutica inicial en pacientes con valores anormales en sus lípidos sanguíneos.

De acuerdo a los resultados obtenidos se puede asumir que el cálculo del LDL–C mediante la aplicación de la fórmula de Friedewald en los diferentes tipos de hiperlipidemias estudiadas, es confiable, pues su comparación con los valores obtenidos a través del estudio electroforético así lo demuestra.

No se observan por otra parte, diferencias estadísticamente significativas entre las cifras de LDL–C obtenidas por la fórmula de Friedewald y las obtenidas a través

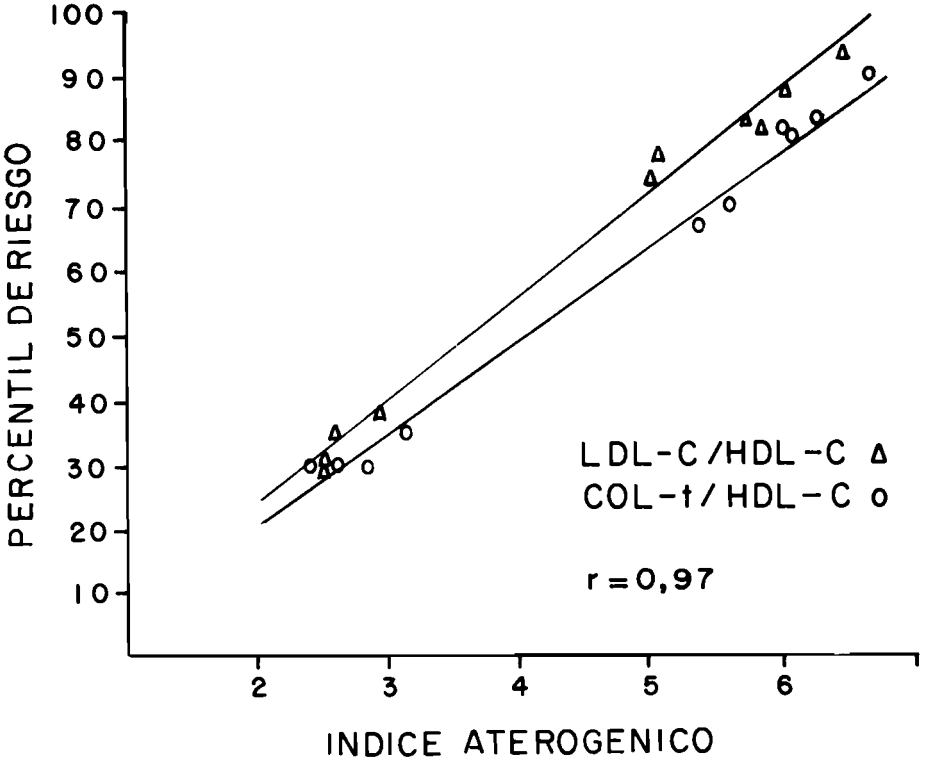

Fig. 1. Comparación entre los índices Col/T/HDL–C y LDL–C/HDL–C en pacientes con hiperlipidemia tipo II–A. Cualquier índice puede ser utilizado con valor predictivo para determinar enfermedad ateroesclerótica ($p > 0,05$).

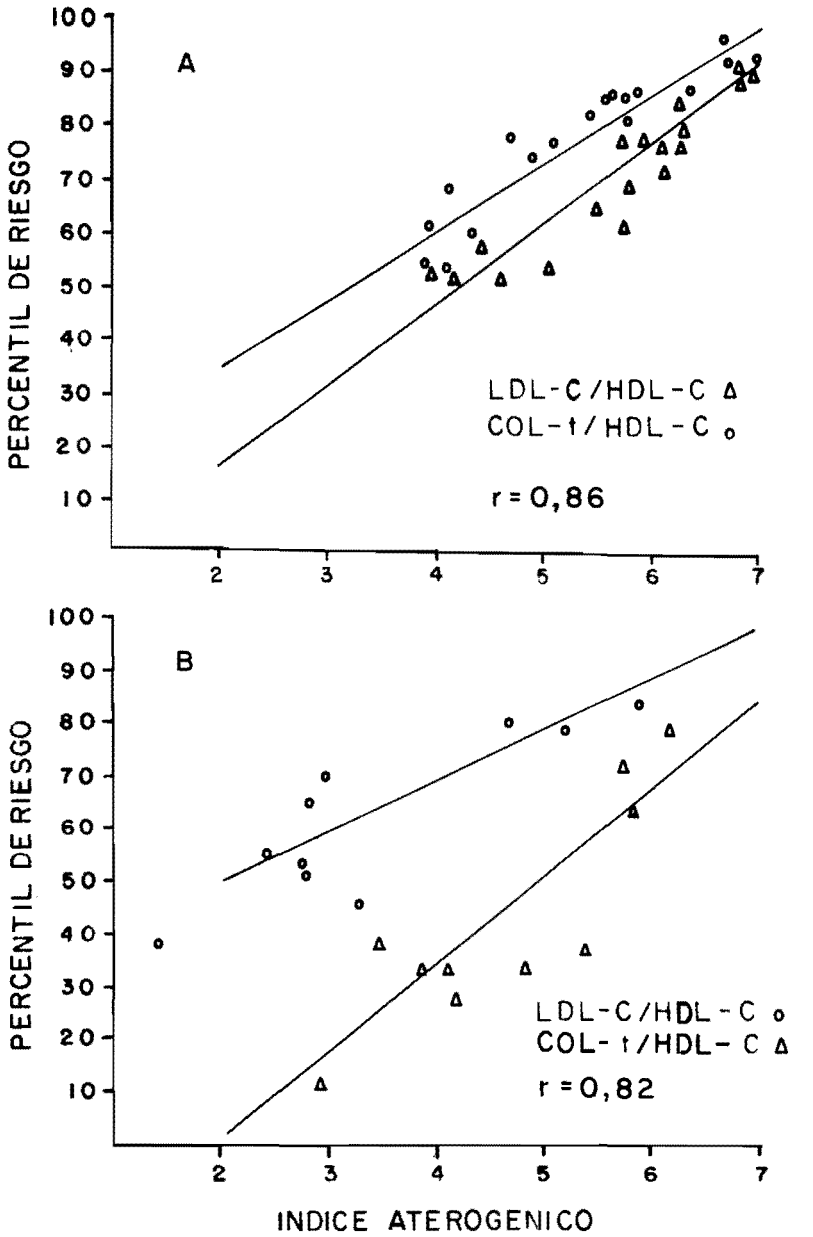

Fig. 2. Comparación entre los índices Col-T/HDL–C y LDL–C/HDL–C en pacientes con hiperlipedemia II–B (a) y IV (b). Se observa que la relación Col–T/HDL–C ubica al paciente en percentiles de mayor riesgo al que le correspondería según el otro índice ($P < 0,05$).

del uso de la fórmula propuesta por Delong. Es así, que en pacientes con hiperlipidemias y niveles de TG inferiores a los 400 mg/dl, es posible obtener una rápida y segura información sobre el tipo de problema, orientando de este modo el diagnóstico y estableciendo las medidas dietéticas y/o médicas necesarias cuando los niveles de LDL–C encontrados y los factores de riesgo de enfermedad ateroesclerótica así lo indiquen.

Existe la posibilidad de seleccionar con mayor precisión los pacientes a los cuales se les debe practicar un estudio completo de sus lipoproteínas, descargando así el volumen de los mismos para análisis electroforético o ultracentrifugación preparativa.

De acuerdo a los resultados obtenidos en aquellos pacientes que potencialmente pueden tener una hiperlipidemia II-B o IV, con TGs séricos $<$ 200 mg/dl y/o LDL-C $>$ 130 mg/dl, sería recomendable un estudio más fino de sus lipoproteínas, sobretodo si presentan algún otro factor de riesgo asociado, previendo así la presencia de otras alteraciones lipídicas que no puedan ser detectadas a través del uso de la fórmula de Friedewald.

La ulterior aplicación de estos valores en los índices pronóstico de enfermedad ateroesclerótica es actualmente un tema de controversia. Aunque no hay evidencia experimental directa de que aumentando los niveles de HDL–C se reduzca el riesgo de CIA, varios estudios han demostrado que los niveles de HDL–C están inversamente relacionados con la incidencia de CIA, lo cual podría ser indicativo de un efecto protector de dicha lipoproteína y de su papel como marcadora y predictora de riesgo ateroesclerótico, sobre todo coronario (8, 13, 18). Sin embargo, se ha demostrado que las razones Col–T/HDL–C y LDL–C/HDL–C tienen mayor valor predictivo que el propio HDL–C. (8).

Las relaciones LDL–C/HDL–C y Col–T/HDL–C que han sido utilizadas indistintamente en numerosos estudios (11, 14), muestran, de acuerdo con los resultados obtenidos, diferencias estadísticamente significativas para las hiperlipidemias tipo IV y II–B; diferencias atribuibles al incremento del colesterol de las VLDL (VLDL–C) y elevación del Col–T, con la consiguiente modificación del índice pronóstico Col–T/HDL–C, llevando esto a ubicar al paciente en un percentil de mayor riesgo según los índices del estudio de Framingham. Por otra parte, en la Hiperlipidemia tipo II–A (con niveles de VLDL–C $<$ 40 mg/dl) no se observó esta variación, lo cual pudiera explicarse por la normalidad en los niveles séricos de VLDL–C y TG, y por la directa relación entre las cifras de Col–T y la concentración de LDL–C por lo que cualquiera de estos índices puede ser utilizado para obtener una información confiable sobre riesgo aterogénico en estos casos.

CONCLUSIONES

1– El cálculo del LDL–C mediante la utilización de la fórmula de Friedewald en pa-

cientes con niveles de TG inferiores a los 400 mg/dl es confiable para pacientes normolipidémicos y con hiperlipidemias tipo II–A, II–B y IV, con valores bastante similares a los obtenidos mediante el estudio electroforético.

Por tanto, en la práctica médica diaria podría realizarse rutinariamente el cálculo del LDL–C, sobre todo en aquellos pacientes con predisposición familiar y con factores de riesgo asociados.

2– No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los valores obtenidos a través de la Fórmula de Friedewald y los provenientes de la relación de Delong; por lo cual ésta última no ofrece ninguna ventaja en cuanto a menor magnitud de error para la estimación del LDL–C, al tener como método de referencia la electroforesis de lipoproteínas.

3– En pacientes con cifras de LDL–C elevadas (LDL–C $>$ 130 mg/dl), pero con niveles de TG plasmáticos y de VLDL–C dentro de límites normales (hiperlipidemia tipo II–A), cualquiera de los índices Col–T/HDL–C o LDL–C/HDL–C puede ser utilizado como valor de predicción para riesgo de enfermedad ateroesclerótica.

4– En sujetos con niveles elevados de TG y VLDL–C (Hiperlipidemias II–B y IV) el índice Col–T/HDL–C no debe ser utilizado en forma aislada, pues el incremento del VLDL–C modifica sus valores: por tanto es aconsejable en estos pacientes el uso adicional del valor obtenido de la relación LDL–C/HDL–C como índice pronóstico.

Agradecimientos

A Iralina Wilhelm por su eficiente ayuda técnica y al CONICIT, Venezuela, por el financiamiento parcial de este trabajo.

ABSTRACT

Reliability in estimating LDL-cholesterol using the Friedewald formula for the calculation of atheroesclerotic risk ratios. *Valbuena, H. (Instituto de Investigaciones Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Apartado 1151, Maracaibo, Venezuela), Florez, H., Chacón, N., Campos, G., Ryder, E.* **Invest. Clín. 31 (4):177-188, 1990.**– To estimate the reliability of LDL–Cholesterol (LDL–C) obtained by using Friedewald formula and its subsequent aplication to calculate the atheroesclerotic risk ratios, 68 adult patient over 30 years of age, with triglyceride values under 400 mg/dl were studied. Serum concentrations of cholesterol (Col–T), Triglyceride (TG) and HDL–cholesterol (HDL–C) were determinated and an electrophoretic analysis of lipoproteins was performed. Estimated values of LDL–C obtained by use of the Friede-

wald formula were compared with values derived from the electrophoretic fractionation. Both values were similar. Using Delong's ratio and comparing both estimated values of LDL–C, no diferences were observed. The estimated LDL–C was used in the atherosclerotic risk ratio: LDL–C/HDL–C and compared with another risk ratio Col–T /HDL–C. Statistical differences were observed in the hyperlipidemia type II-B and IV; however, in the hyperlipidemia type II-A the ratios were similar.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1– ATHEROESCLEROSIS STUDY GROUP. Optimal resources of primary prevention of atheroesclerotic disease. Circulation 70: 157A-205A, 1984.

2– BLANKENHORN, D. M., NEISSIM, S.A., JOHNSON, R. L.: Beneficial effects of combined colestipol-niacin therapy on coronary atheroesclerosis and coronary venous bypass grafts. JAMA 257: 3233–3240, 1987.

3– BROWN, N. S., GOLDSTEIN, J. L.: A receptor mediated pathway for cholesterol homeostasis. Science 2332: 34–47, 1980.

4– CAMEJO. G. ACQUATELLA, H., LALAGUNA, F.: The interaction of low density lipoproteins with arterial proteoglycans. An additional risk factor? Atheroesclerosis 36: 55–65, 1980.

5– CAMEJO, G., CORTEZ, M. H., LOPEZ, C., MOSQUERA, B.: Photometric measurement of lipoprotein–cholesterol after agarose electrophoresis: comparison with single spin ultracentrifugal analysis. Clin Chim Acta 111: 239-245, 1981.

6– CANNER, P. L., BENGE, K. G., WENGER, N. K.: Fifteen-year mortality in coronay drug project patients: long term benefits with niacin. J Am Coll Cardiol 8: 1245-1255, 1986.

7– CARDONA, R., FLORES, I., FRAGACHAN, F.: Ateroesclerosis e hipertensión arterial. Ateroesclerosis al día 1: 203-209, 1987.

8– CASTELLI, W. P.: Cholesterol and other lipids in coronary heart disease. The cooperative lipoprotein phenotyping study. Circulation 55: 707-714, 1977.

9– COLL, E.: Ateroesclerosis, obesidad y diabetes. Ateroesclerosis al día 1: 171-183, 1987.

10– COLL, E.: El laboratorio en las dislipoproteinemias. Ateroesclerosis al día 1: 135-138, 1987.

11– DAWBER, T. R.: The Framingham study: the epidemiology of atheroesclerotic disease. Cambridge, Harvard University Press, 1980.

12– DELONG, D.M. DELONG, E. R., WOOD, P. D., LIPPEL, K., RICKING B. M.: A comparison of methods for the estimation of plasma low-and very low- density lipoprotein cholesterol. The Lipids Research Clinic prevalence study. JAMA 256: 2372-2377, 1986.

13– FRIEDEWALD, W. T., LEVY, R. I., FREDERICKSON, D. S.: Estimation of the concentration of low density lipoprotein cholesterol in plasma without use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem 18: 499-502, 1972.

14– GORDON. T., CASTELLI, W.P., HJORTLAND, M. C. and col.: HDL as protective factor against coronary heart disease. The Framingham study. Am J Med 62: 707-714, 1977.

15– GRUNDY, S. M.: Cholesterol and coronary heart disease: a new era. JAMA 256: 2849-2858, 1980.

16– HOFFMAN, G. E., HIEFINGER, R., WEISS, L., PEPPE, W.: Five method for measuring low-density lipoprotein cholesterol concentration in serum compared. Clin Chem 31: 1729-1730, 1985.

17– HULLEY, S. B., RHODES, G. G.: The plasma lipoprotein as risk factor: comparison of electrophoretic and ultracentrifugation result. Metabolism 31: 773-777, 1982.

18– LIPID RESEARCH CLINICS PROGRAM PREVALENCE STUDY: Epidemiology of plasma high-density lipoprotein cholesterol levels. American Heart Association. Memograph No. 73, Part II. Vol. 62, No. 4 Nov. 1980.

19– LIPID RESEARCH CLINICS PROGRAM: The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results: I. Reduction in the incidence of coronary heart disease. JAMA 51: 315-364, 1984.

20– LIPID RESEARCH CLINICS PROGRAM: The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results: II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. JAMA 251: 365-374, 1984.

21– MARTIN, M. J. HULLEY, S. B., BROWNER, W. S.: Serum cholesterol, blood pressure and mortality: implications from cohort of 361, 662 men. Lancet II: 933-936, 1986.

22– Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. Arch Int Med 148: 36-69, 1988.

23– ROSS, R.: The pathogenesis of atheroesclerosis. An update. New Eng J Med 314: 488-500, 1980.

24– SHAEFER, E. J., LEVY, R. I.: Pathogenesis and management of lipoprotein disorders. New Eng J Med 312: 1300-1310, 1985.

25– STAMLER, J., WENTWORTH, D., NESTON, J.: Is the relationship between serum cholesterol and risk of death from CHD continous and graded? JAMA 256: 2823-2828, 1986.