

**UNIVERSIDAD PRIVADA DE TACNA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA PROFESIONAL DE TECNOLOGÍA MÉDICA**



TESIS

**“CONCORDANCIA DE LA MEDICIÓN ENZIMÁTICA DIRECTA DE
COLESTEROL – LDL VERSUS EL VALOR ESTIMADO POR LAS
ECUACIONES DE MARTIN, CÓRDOVA, REGRESIÓN MÚLTIPLE Y
FRIEDEWALD, EN PACIENTES ATENDIDOS EN EL HOSPITAL III
DANIEL ALCIDES CARRIÓN DE ESSALUD - TACNA, 2020”**

**TESIS PRESENTADA POR
BACH. CAROLINA YERALDINE LOVERA SALAS**

**ASESOR
LIC. T.M. EDWIN CUARESMA CUADROS**

**Para obtener el Título Profesional de:
LICENCIADA EN TECNOLOGÍA MÉDICA CON MENCIÓN EN
LABORATORIO CLÍNICO Y ANATOMÍA PATOLÓGICA**

Tacna – Perú

2021

ÍNDICE

DEDICATORIA	4
AGRADECIMIENTO	5
RESUMEN.....	6
ABSTRACT.....	7
INTRODUCCIÓN	8
CAPÍTULO I.....	9
PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.....	9
1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	9
1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA:	11
1.2.1 Problema general:.....	11
1.2.2 Problemas específicos:.....	11
1.3 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN:.....	12
1.3.1 Objetivo general.....	12
1.3.2 Objetivos específicos	12
1.4 JUSTIFICACIÓN.....	14
1.5 DEFINICIÓN DE TÉRMINOS BÁSICOS	16
CAPÍTULO II	17
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	17
2.1 ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN	17
2.2 MARCO TEÓRICO	28
CAPÍTULO III.....	41
HIPÓTESIS, VARIABLES Y DEFINICIONES OPERACIONALES.....	41
3.1 HIPÓTESIS DE LA INVESTIGACIÓN	41
3.1.1 Hipótesis general.....	41
3.1.2 Hipótesis específica.....	41
CAPÍTULO IV.....	44
METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN	44
4.1 DISEÑO DE INVESTIGACIÓN	44
4.2 NIVEL DE INVESTIGACIÓN.....	44

4.3	TIPO DE INVESTIGACIÓN.....	44
4.4	ÁMBITO DE ESTUDIO.....	44
4.5	POBLACIÓN Y MUESTRA.....	45
4.5.1	POBLACIÓN.....	45
4.5.2	MUESTRA.....	45
4.6	CRITERIOS.....	45
4.6.1	CRITERIO DE INCLUSIÓN.....	45
4.6.2	CRITERIO DE EXCLUSIÓN.....	45
4.6.3	CRITERIO DE ELIMINACIÓN.....	46
4.7	INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	46
	CAPÍTULO V.....	47
	PROCEDIMIENTOS DE ANÁLISIS DE DATOS.....	47
5.1	PROCEDIMIENTO DE COLECTA DE DATOS.....	47
5.2	PROCESAMIENTO DE DATOS.....	48
5.3	ASPECTO ÉTICO.....	49
5.3.1	COMPROMISO.....	49
5.3.2	BIOSEGURIDAD.....	49
	CAPÍTULO VI.....	51
	RESULTADOS.....	51
	DISCUSIÓN.....	60
	CONCLUSIONES.....	63
	RECOMENDACIONES.....	64
	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	65
	ANEXOS.....	69
	ANEXO 01.....	69
	ANEXO 02.....	70
	ANEXO 03.....	71

DEDICATORIA

A Dios, por guiar cada uno de mis pasos.

A mis padres, Arturo y Yolanda, quienes son mi fortaleza y apoyo incondicional, gracias por inculcarme con amor valores y por siempre creer en mí.

A mis hermanas, Lizeth y Karla, por su aliento cada día, gracias por ser el mejor ejemplo.

A mi pequeño Fabrizio, por ser la alegría de mis días.

AGRADECIMIENTO

A mi asesor Lic. T.M. Edwin Cuaresma Cuadros, por su apoyo, paciencia y dedicación en el presente estudio. Gracias por ser un gran maestro.

A la Universidad Privada de Tacna, y a los Licenciados Tecnólogos Médicos docentes, por edificar mi formación como futuro profesional y mostrarme lo maravilloso de esta noble profesión.

RESUMEN

Objetivo: Determinar la concordancia entre la medición enzimática directa de Colesterol – LDL versus el valor estimado por las ecuaciones de Martin, Córdova, Friedewald y regresión múltiple, en pacientes atendidos en el Hospital III Daniel Alcides Carrión de EsSalud – Tacna, 2020. **Metodología:** El presente estudio epidemiológico, de enfoque cuantitativo, nivel relacional, tipo observacional, transversal y retrospectivo se realizó en el Hospital III Daniel Alcides Carrión de EsSalud-Tacna, con el perfil lipídico de 7196 participantes. **Resultados:** La fórmula de estimación de LDL-C que mostró mejor concordancia con la medición directa enzimática, fue la fórmula de Córdova y de Córdova, con un CCC de 0.904 y un sesgo de 5.84%. Asimismo, la mejor concordancia estadística cuando estratificamos el nivel de triglicéridos, en ≤ 100 mg/dL, es con la fórmula de Córdova y de Córdova con un CCC de 0.964 y sesgo de 0.09%; cuando el nivel de triglicéridos está entre 101 y 200 mg/dL, fue la fórmula de Córdova y de Córdova con un CCC de 0.956 y sesgo de 3.91%, cuando el nivel de triglicéridos está entre 201 y 300 mg/dL, fue la fórmula de Friedewald con un CCC de 0.944 y sesgo de 6.43%, cuando el nivel de triglicéridos está entre 301 y 400 mg/dL, fue la fórmula de Friedewald con un CCC de 0.894 y sesgo de 2,76%, finalmente cuando el nivel de triglicéridos es mayor a 400 mg/dL, fue la fórmula de Regresión múltiple con un CCC de 0.784 y sesgo de 2.06%. **Conclusiones:** La mejor fuerza de concordancia estadística se observa en la fórmula de Córdova y de Córdova con respecto a la medición enzimática de LDL-C. Asimismo, la mejor concordancia estadística cuando el nivel de triglicéridos es < 200 mg/dL es con la fórmula de Córdova, cuando el nivel de triglicéridos está entre 201 y 400 mg/dL es con la fórmula de Friedewald y finalmente, cuando el nivel de triglicéridos es $> a 400$ mg/dL, es con la fórmula de regresión múltiple.

PALABRAS CLAVE: Perfil lipídico, Ecuación de Friedewald, Ecuación de Martin / Hopkins, Ecuación de Córdova y de Córdova, Ecuación de regresión múltiple.

ABSTRACT

Objective: To determine the concordance between the direct enzymatic measurement of Cholesterol - LDL versus the value estimated by the equations of Martin, Cordova, Friedewald and multiple regression, in patients treated at Hospital III Daniel Alcides Carrion de Essalud - Tacna, 2020. **Methodology:** The present epidemiological study, with a quantitative approach, relational level, and observational, cross-sectional and retrospective type was carried out at Hospital “III Daniel Alcides Carrion of EsSalud-Tacna”, with the lipid profile of 7196 participants. **Results:** The LDL-C estimation formula that showed the best concordance with the direct enzymatic measurement was Cordova and Cordova’s formula, with a CCC of 0.904 and a bias of 5.84%. Likewise, the best statistical concordance when we stratify the triglyceride level, at ≤ 100 mg / dL, is with the Cordova and Cordova’s formula with a CCC of 0.964 and a bias of 0.09%; when the triglyceride level is between 101 and 200 mg / dL, it was Cordova’s and Cordova’s formula with a CCC of 0.956 and a bias of 3.91%, when the triglyceride level is between 201 and 300 mg / dL, it was the formula of Friedewald with a CCC of 0.944 and bias of 6.43%, when the triglyceride level is between 301 and 400 mg / dL, was the Friedewald formula with a CCC of 0.894 and bias of 2.76%, finally when the level of triglycerides is greater than 400 mg / dL, it was the Multiple Regression formula with a CCC of 0.784 and bias of 2.06%. **Conclusions:** The best statistical concordance strength is observed in Cordova and Cordova’s formula with respect to the enzymatic measurement of LDL-C. Likewise, the best statistical concordance when the triglyceride level is <200 mg / dL is with Cordova’s formula, when the triglyceride level is between 201 and 400 mg / dL it is with Friedewald’s formula and finally, when the level of triglycerides is > 400 mg / dL, it is with the multiple regression formula.

KEY WORDS: Lipid profile, Friedewald’s equation, Martin / Hopkins’ equation, Cordova and Cordova’s equation, multiple regression equation.

INTRODUCCIÓN

El perfil lipídico es una prueba para evaluar el colesterol total y sus fracciones, consta de los siguientes componentes: colesterol total (CT), colesterol HDL (HDLc), triglicéridos (TG), colesterol VLDL (VLDLc) y colesterol LDL (LDLc), éste último se calcula generalmente por la fórmula de Friedewald (1).

El colesterol sérico es uno de los analitos más estudiados, especialmente LDLc, se considera el mejor predictor de enfermedades cardiovasculares y coronarias (2).

Existen algunos métodos para determinar este analito en suero, uno de ellos es el método directo, que utiliza un detergente específico que disuelve el HDLc, VLDLc y quilomicrones. Los ésteres de colesterol son hidrolizados por las enzimas colesterol esterasa y el colesterol oxidasa mediante una reacción no formadora de color, posteriormente, un segundo detergente disuelve el colesterol de la lipoproteína LDL de la muestra que se cuantifica mediante espectrofotometría, pero este es un método costoso (3).

Algunos laboratorios en nuestro país utilizan los siguientes métodos para estimar indirectamente la concentración de LDLc: fórmula de Friedewald, que requiere CT, HDLc y TG (4); el método de Martin-Hopkins para estimar LDLc, que ha sido verificado en muchas pruebas nacionales e internacionales ; la ecuación de Martin-Hopkins, que se desarrolla sobre la base del análisis de regresión lineal tradicional, si bien supera la fórmula de Friedewald, aún existen errores, especialmente en estimaciones más bajas de LDLc (5); finalmente, De Córdova y de Córdova describen una nueva fórmula para calcular LDLc , la evaluación de valores de LDLc se realizó mediante el método Wako de prueba directa homogénea, obtuvieron una fórmula-c que solo se basó en CT y HDL, que exhibe, además, una exactitud mayor entre todas las fórmulas evaluadas (6).

En nuestro país, y sobre todo en nuestra región son escasos los estudios sobre estos métodos, por lo cual es necesario conocer la concordancia estadística de estos métodos, y así poder garantizar el uso adecuado de cada uno, y saber en qué condiciones analíticas se puede utilizar para determinar la concentración de LDLc.

CAPÍTULO I

PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Varios estudios clínicos y epidemiológicos han demostrado sistemáticamente que el LDLc con niveles elevados de lípidos en sangre es un factor de riesgo importante para el desarrollo de enfermedad coronaria. Por tanto, el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes con dislipidemia es muy importante. Teniendo en cuenta la importancia clínica del LDLc, los laboratorios clínicos deben adoptar métodos de medición de rutina simples, confiables y estandarizados (4).

En EEUU, se concluyó que una nueva ecuación puede ser implementada fácilmente por laboratorios clínicos sin costos adicionales en comparación con el panel de lípidos estándar, pues permite un cálculo más preciso en pacientes con niveles bajos de LDLc y/o hipertrigliceridemia, mejorando el manejo del riesgo de enfermedad cardiovascular (7). En Grecia, el LDLc calculado conduce a una disminución significativa en el valor de los adultos y niños tratados por hipercolesterolemia familiar (HF) y una mayor tasa de consecución de objetivos. Si se valida en ensayos clínicos, el LDLc calculado puede convertirse en un método más preciso para estimar el nivel de LDL "real" de los pacientes con HF (8). En Irán, el estudio propuso la fórmula más simple: $LDLc = 0.545 TC$ o una fórmula más detallada: $LDLc = 0.75 TC - 0.5 HDLc - 0.1 TG$ para calcular el LDLc sérico (9). En Alemania, los estudios han demostrado que la ecuación simple propuesta es adecuada para una estimación más precisa, y dado que LDLc es un parámetro que los laboratorios médicos a menudo requieren en las rutinas clínicas, y probablemente lo seguirá siendo, se necesitan métodos precisos para la estimación cuándo no es posible medir directamente (10). En un estudio de la población de África subsahariana, se encontró que la fórmula de

Friedewald es técnicamente precisa, pero tiene una precisión clínica moderada, lo que puede conducir a una clasificación errónea de los riesgos cardiovasculares de los pacientes y a decisiones de tratamiento inadecuadas posteriores (11). En Corea del Sur, un estudio mostró que la ecuación de Friedewald tiende a subestimar el LDLc de grupos de alto riesgo como la hipertrigliceridemia y el HDL- hipocolesterolemia. Para estas personas, una evaluación precisa del LDLc es esencial, se justifica una evaluación adicional (12). En un estudio en un hospital militar de Ecuador, la fórmula de Friedewald mostró bajos errores analíticos, fue consistente con métodos enzimáticos y representó una solución cuando era imposible cuantificar enzimáticamente LDLc, lo que mostró una opción asequible y económica (13). En Brasil, la ecuación de Martin muestra que, a menos que TG esté entre 300 y 400 mg / dl, la estimación de LDLc no es precisa. Además, se recomienda que cuando no se pueda medir el LDLc directamente, se pueda usar la fórmula de Córdova & Córdova para determinar el LDLc. La mayoría de los laboratorios en Perú usan la fórmula de Friedewald para estimar indirectamente la concentración de LDLc (14).

Recientemente, se evaluó una ecuación para estimar LDLc mediante análisis de regresión lineal multivariante, comparándose la fórmula de Friedewald y el método directo homogéneo, utilizando datos de los perfiles lipídicos de 2.508 voluntarios de un hospital en Lima-Perú. La ecuación citada mostró mayor precisión que la fórmula de Friedewald para estimar LDLc, con bajo error analítico, y muestra buena concordancia estadística con el método directo homogéneo, incluso a altas concentraciones de triglicéridos (4).

El presente estudio buscó determinar la concordancia entre la medición enzimática directa de LDLc versus el valor estimado por las ecuaciones de Martin, Córdova, Friedewald y regresión múltiple, en pacientes atendidos en el Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud – Tacna, 2020, con el fin de considerar las características matemáticas asociadas a la variabilidad biológica, con el objetivo de tener una herramienta de cálculo de LDLc, precisa, confiable y segura.

1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA:

1.2.1 Problema general:

¿Cuál es la concordancia entre la medición enzimática directa de Colesterol – LDL versus el valor estimado por las ecuaciones de Martin, Córdova, Friedewald y regresión múltiple, en pacientes atendidos en el Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud – Tacna, 2020?

1.2.2 Problemas específicos:

- ¿Cuál es la concordancia de la medición enzimática directa de LDL-C y el valor estimado por las ecuaciones de Martin, Córdova, Friedewald y regresión múltiple, cuando la concentración de triglicéridos es ≤ 100 mg/dL, en pacientes atendidos en el Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud – Tacna, 2020?
- ¿Cuál es la concordancia de la medición enzimática directa de LDL-C y el valor estimado por las ecuaciones de Martin, Córdova, Friedewald y regresión múltiple, cuando la concentración de triglicéridos es de 101 a 200 mg/dL, en pacientes atendidos en el Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud – Tacna, 2020?
- ¿Cuál es la concordancia de la medición enzimática directa de LDL-C y el valor estimado por las ecuaciones de Martin, Córdova, Friedewald y regresión múltiple, cuando la concentración de triglicéridos es de 201 a 300 mg/dL, en pacientes atendidos en el Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud – Tacna, 2020?

- ¿Cuál es la concordancia de la medición enzimática directa de LDL-C y el valor estimado por las ecuaciones de Martin, Córdova, Friedewald y regresión múltiple, cuando la concentración de triglicéridos es de 301 a 400 mg/dL, en pacientes atendidos en el Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud – Tacna, 2020?
- ¿Cuál es la concordancia de la medición enzimática directa de LDL-C y el valor estimado por las ecuaciones de Martin, Córdova, Friedewald y regresión múltiple, cuando la concentración de triglicéridos es > 400 mg/dL, en pacientes atendidos en el Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud – Tacna, 2020?

1.3 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN:

1.3.1 Objetivo general

Determinar la concordancia entre la medición enzimática directa de Colesterol – LDL versus el valor estimado por las ecuaciones de Martin, Córdova, Friedewald y regresión múltiple, en pacientes atendidos en el Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud – Tacna, 2020.

1.3.2 Objetivos específicos

- Determinar la concordancia de la medición enzimática directa de LDL-C y el valor estimado por las ecuaciones de Martin, Córdova, Friedewald y regresión múltiple, cuando la concentración de triglicéridos es ≤ 100 mg/dL, en pacientes atendidos en el Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud – Tacna, 2020.

- Determinar la concordancia de la medición enzimática directa de LDL-C y el valor estimado por las ecuaciones de Martin, Córdova, Friedewald y regresión múltiple, cuando la concentración de triglicéridos es de 101 a 200 mg/dL, en pacientes atendidos en el Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud – Tacna, 2020.
- Determinar la concordancia de la medición enzimática directa de LDL-C y el valor estimado por las ecuaciones de Martin, Córdova, Friedewald y regresión múltiple, cuando la concentración de triglicéridos es de 201 a 300 mg/dL, en pacientes atendidos en el Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud – Tacna, 2020.
- Determinar la concordancia de la medición enzimática directa de LDL-C y el valor estimado por las ecuaciones de Martin, Córdova, Friedewald y regresión múltiple, cuando la concentración de triglicéridos es de 301 a 400 mg/dL, en pacientes atendidos en el Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud – Tacna, 2020.
- Determinar la concordancia de la medición enzimática directa de LDL-C y el valor estimado por las ecuaciones de Martin, Córdova, Friedewald y regresión múltiple, cuando la concentración de triglicéridos es > 400 mg/dL, en pacientes atendidos en el Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud – Tacna, 2020.

1.4 JUSTIFICACIÓN

La estimación de LDLc es crucial ya que tiene un impacto fundamental en la definición del perfil de riesgo, tratamiento y seguimiento de pacientes con alteración de lípidos y lipoproteínas (15). El sistema de salud en nuestro país ha mostrado limitaciones en términos de presupuesto, suministro logístico y gestión. Esto es más crítico en la mayoría de los laboratorios pequeños o remotos (provincias), esto conlleva a no cuantificar el LDLc, para minimizar costos por la compra del reactivo y equipamiento; sumado a ello, el procedimiento analítico de cuantificación de LDLc es tedioso y sujeto incluso a muchas variabilidades biológicas y pre analíticas.

En algunos laboratorios clínicos optan por utilizar la fórmula de Friedewald por ser la fórmula más famosa, sin embargo, debido a las limitaciones de la fórmula, el valor obtenido no es similar al valor real de LDLc al calcularlo. La hipertrigliceridemia es una limitación de la fórmula de Friedewald, en este caso, el personal del laboratorio clínico opta por no utilizar la fórmula, por ende, colocan el resultado como "no dosable", perjudicándose el paciente puesto que su médico tratante no conocerá dicho valor analítico importante (LDLc) para evaluar riesgo coronario y probablemente interrumpirá un tratamiento oportuno para la dislipidemia. Por ello, conocer la concordancia entre el método enzimático directo y las fórmulas evaluadas en este estudio (Martin, Córdova, Friedewald, regresión múltiple), permitirá determinar cuál de ellas presenta un mayor coeficiente de correlación, precisión y exactitud, con respecto a la prueba Gold estándar (prueba enzimática) y así tener una herramienta de dosaje de LDLc (cálculo) con criterios de validez y confiabilidad después de haber sido sometido al rigor del método científico.

El presente estudio buscó aportar en el conocimiento de información de dosaje de LDLc por cálculo; diagnóstico y tratamiento oportuno de dislipidemias y enfermedad cardiovascular; gestión y uso criterioso del presupuesto en el abastecimiento logístico de reactivos de laboratorio clínico, principalmente en establecimientos de salud de primer nivel ,el cual involucra puestos o postas de salud y centros de salud dónde en su mayoría , el abastecimiento es precario , además de ahondar en el conocimiento de esta línea de investigación.

1.5 DEFINICIÓN DE TÉRMINOS BÁSICOS

- Perfil lipídico

Concentraciones de lípidos en sangre, tales como: colesterol total, HDLc, LDLc , VLDLc y triglicéridos (16).

- Ecuación de Friedewald

Fórmula para estimar el LDLc, usando colesterol total, HDLc y TG. Según Friedewald, los TG divididos por cinco dan el valor de VLDLc (17).

- Ecuación de Martin / Hopkins

Seth Martin y colaboradores del Centro de Prevención de Enfermedades Cardíacas Johns Hopkins Ciccarone, involucra los mismos parámetros que la fórmula de Friedewald, pero usa un factor ajustable para la relación TG / VLDL (18).

- Ecuación de Córdova y de Córdova

La fórmula utilizada en este método depende sólo del colesterol total (CT) y del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDLc) además, también muestra la mayor exactitud entre todas las fórmulas evaluadas (19).

- Ecuación de regresión múltiple

Una fórmula alternativa para calcular la concentración de LDL con mayor precisión que usar la fórmula de Friedewald. Se basa en la edad del paciente y las concentraciones de colesterol total, TG y HDLc (20).

CAPÍTULO II

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2.1 ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN

Internacionales

Pradhan, S. et al. 2020. “Comparación del colesterol LDL calculado utilizando la fórmula de Friedewald y la fórmula de Córdoba con un colesterol LDL medido directamente en la población nepalí”

Estudio cuyo objetivo fue comparar el LDLc calculado por la fórmula de Friedewald y Córdoba con la medición directa, en un estudio transversal que se realizó en 538 participantes que visitaron Samyak Diagnostic Pvt. Los resultados mostraron que, la edad media de la población de estudio es de $51,45 \pm 13,85$ años. Entre ellos, el 35,69% eran hombres y el 64,31% eran mujeres. Asimismo, hubo una fuerte correlación entre el LDL-C de Friedewald y el LDL-C directo, donde se observó una correlación ligeramente menor entre el LDL-C de Córdoba y el LDL-C directo. El coeficiente de correlación de Pearson para la fórmula de Friedewald y de Córdoba fue 0,93 ($p < 0,001$) y 0,88 ($p < 0,001$) respectivamente. El gráfico de Bland-Altman de Friedewald y de Córdoba LDL-C contra Direct LDL-C mostró un sesgo medio de 13.08 ± 28.85 mg / dl para Friedewald LDL-C y 16.84 ± 37.16 mg / dl para De Córdoba LDL -C. Friedewald LDL-C mostró una mejor correlación con LDL-C directo que el LDL-C de Córdoba en niveles altos y altos de TG normales, donde ambos tenían una correlación similar con LDL-C directo en niveles bajos normales y bajos de TG. La diferencia media (LDL-C medido - LDL-C calculado) para la fórmula de Friedewald es menor que la fórmula de Córdoba en todos los niveles de TG excepto en el nivel de TG 200-400 mg / dl. Concluyeron que, hay una mejor concordancia de la fórmula de Friedewald con un LDL-C medido directamente en comparación con la fórmula de Córdoba (21).

Wadhwa, N. et al. 2016. “Comparación de la estimación del colesterol LDL utilizando varias fórmulas con colesterol LDL medido directamente en la población india”

El objetivo fue comparar el cálculo de LDLc usando varias fórmulas con LDLc medido directamente en varios rangos de concentración de TG en la población india. Tomaron datos de perfil lipídico de un año de 21.503 muestras. El cálculo de LDLc lo realizaron mediante las siguientes fórmulas: Friedewald; Córdova y Córdova; Vujovic; Ahmadi; Anandaraja; Puavillai y Hattori. La comparación del LDLc calculado con el LDLc medido directamente fue realizado en los siguientes rangos de TG: <150 mg / dL; 151-199 mg / dl; 200-399 mg / dL y > 400 mg / dL utilizando el coeficiente de correlación de Pearson y la prueba t de dos pares. Para el rango de TG <150 mg / dL, la fórmula de Puavillai se correlacionó mejor con la medición directa ($r = 0,978$). Para el rango de TG 151-199 mg / dL, la fórmula de Vujovic se correlacionó mejor con la medición directa ($r = 0,977$) y la diferencia media de -1,2 mg / dL). Para el rango de TG 200-399 mg / dL, la fórmula de Vujovic se correlacionó mejor con la medición directa ($r = 0,968$). Para el rango de TG > 400 mg / dL, la fórmula de Vujovic se correlacionó mejor con la medición directa ($r = 0,791$). La fórmula de Vujovic parece ser más precisa que cualquier otra fórmula cuando se aplica a la población india (22).

Karkhaneh, A. et al. 2019. “Evaluación de ocho fórmulas para la estimación de LDL-C en sujetos iraníes con diferentes estados de salud metabólica”

Teniendo en cuenta el papel crucial de la concentración de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) en la determinación del riesgo cardiovascular, la precisión de la estimación del C-LDL es esencial. Hasta la fecha, se han introducido varios tipos de fórmulas, aunque su precisión no se ha evaluado en poblaciones variadas. En este estudio, se evaluó la precisión de ocho fórmulas para la estimación de LDL-C en una población iraní. Incluyeron en el estudio un conjunto de datos de 2752 individuos y todas las muestras las analizaron en términos de perfiles de lípidos utilizando un ensayo homogéneo directo. La población se dividió en varios subgrupos en función de los valores de triglicéridos (TG), lipoproteínas de alta densidad-colesterol (C-HDL), colesterol total (CT), azúcar en sangre en ayunas (FBS) y valores de edad y valores estimados de C-LDL por Friedewald, Chen, de Córdova, Vujovic, Anandaraja, Hattori, Ahmadi y Puavillai , compararon las ecuaciones con el LDL-C medido directamente en cada subgrupo.

Los valores estimados de LDL-C mediante fórmulas de Puavillai mostraron una diferencia insignificante en comparación con el LDL-C medido directamente en sujetos con alto nivel de TG. Sin embargo, para el rango de TG <3.38 mmol / L y niveles altos de HDL-C, la diferencia entre las medias del LDL-C estimado por las fórmulas de Hattori y de Córdova y el LDL-C medido directamente fue relativamente menor que en otras ecuaciones. Además, el LDL-C estimado por las fórmulas de Hattori y de Córdova tuvo diferencias insignificantes en comparación con el LDL-C directo en algunos niveles de colesterol, el nivel normal de FBS y algunos rangos de edad. Por tanto, parece que las fórmulas de Hattori y de Córdova pueden considerarse como las mejores alternativas para la medición directa de LDL-C en la población iraní, especialmente en sujetos sanos (23).

Piani, F. et al. 2021. “Evaluación de doce fórmulas para la estimación de LDL-C en una población italiana grande, ciega y aleatoria”

El colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) es el principal determinante de la carga de enfermedades cardiovasculares (ECV). Dado que los ensayos directos requieren mucho tiempo, son costosos, no están completamente estandarizados y no están disponibles en todo el mundo, las fórmulas indirectas representan la estimación de laboratorio de LDL-C más utilizada. En este estudio analizaron la precisión de doce fórmulas para la estimación de LDL-C en una población italiana de 114,774 individuos.

Todas las muestras de lípidos fueron analizadas mediante un ensayo homogéneo directo. La población se dividió en varios subgrupos según los triglicéridos y los niveles de LDL-C (D-LDL) dosificados directamente. Compararon doce fórmulas (Friedewald, DeLong, Hata, Hattori, Puavillai, Anandaraja, Ahmadi, Chen, Vujovic, de Córdova, Martín y Sampson) en términos de sus desviaciones absolutas medias y la correlación y concordancia de su LDL-C estimado con los respectivos valores de D-LDL.

El LCL-C medido mediante la fórmula de Friedewald y el ensayo directo difirieron en más de 9 mg / dL. Para D-LDL > 115 mg / dl, observaron una tasa de concordancia de solo el 55% entre Friedewald y los respectivos valores de D-LDL. Para TG <250 mg / dl, la proporción de reclasificación entre las diferentes fórmulas y D-LDL fue de 14,1% con Vujovic, 14,4% Sampson, 15,9% DeLong, 16,5% Puavilai, 19,9% Martín, 21,9% Friedewald, 23,5% Chen, 29% Anandaraja, 31,1% Ahmadi, 31,5% Hata, 33,2% Hattori y 44,4% con la fórmula De Córdova. Este estudio comparó por primera vez 12 fórmulas diferentes de LDL-C en una población del sur de Europa de más de 100.000 personas. Varias fórmulas mostraron una mayor precisión en comparación con Friedewald. Sampson, Martín y Vujovic resultaron las fórmulas más precisas (24).

Karakett – Hamade, V. et al. 2021. “¿Es la estimación del colesterol de lipoproteínas de baja densidad derivada del aprendizaje automático más confiable que las ecuaciones de forma cerrada estándar? Información obtenida de una base de datos de laboratorio en comparación con un ensayo homogéneo directo”

No existe consenso sobre el mejor método para estimar el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) en los laboratorios de rutina.

Realizaron un estudio retrospectivo para comparar el rendimiento de un algoritmo de Machine Learning (ML) utilizando el método K-Neighbors Neighbors (LDL-KNN) con el de la fórmula de Friedewald (LDL-F), la ecuación de Martin-Hopkins (LDL-NF), la ecuación de Córdova (LDL-CO) y la ecuación de Sampson (LDL-SA) frente al ensayo directo homogéneo de LDL-C (LDL-D) en pacientes que acudieron a los laboratorios del hospital universitario Hotel Dieu de France en Beirut, Líbano, de septiembre de 2017 a julio de 2020. Los acuerdos entre métodos fueron analizados utilizando coeficientes de correlación intraclass (ICC) y el método de acuerdo de Bland-Altman.

Incluyeron 31.922 observaciones de 19.279 sujetos, con una edad media de 52 ± 18 años y 10.075 (52,3%) mujeres. Todos los métodos excepto LDL-F y LDL-CO exhibieron un ICC general más allá del punto de corte de 0.9. LDL-SA, LDL-NF y LDL-KNN fueron menos susceptibles a la trigliceridemia que LDL-F y LDL-CO, y LDL-KNN resultó en la menor fracción de puntos más allá de los límites de acuerdo de Bland-Altman.

Un algoritmo de ML que usa LDL-KNN es prometedor para la estimación de LDL-C, ya que concuerda mejor con LDL-D que, con las ecuaciones de forma cerrada, especialmente en hipertrigliceridemia leve y severa (25).

Sampson, M. et al. 2020 “Una nueva ecuación para el cálculo del colesterol de lipoproteínas de baja densidad en pacientes con lipidemia normal y / o hipertrigliceridemia”

El objetivo de este estudio es diseñar una ecuación de LDLC más precisa para pacientes con un nivel bajo de LDLC y / o hipertrigliceridemia. Los datos sobre los niveles de LDLC y otras medidas de lípidos de 8656 pacientes atendidos en el Centro Clínico de los Institutos Nacionales de Salud entre el 1 de enero de 1976 y el 2 de junio de 1999 se analizaron mediante el método de referencia de cuantificación β (18715 resultados de la prueba de LDLC) y se dividieron aleatoriamente en conjuntos de datos de validación y entrenamiento de igual tamaño. Utilizando TG y LDLc como variables independientes, se utilizó la regresión de mínimos cuadrados múltiples para desarrollar una ecuación para el colesterol unido a lipoproteínas de muy baja densidad, que luego se utilizó en una segunda ecuación para el LDLc. En comparación con la cuantificación β , la nueva ecuación fue más precisa que otras ecuaciones de LDLC (pendiente, 0,964; RMSE = 15,2 mg / dL; R² = 0,9648; R = 0.982; frente a la ecuación de Friedewald: pendiente, 1,056; RMSE = 32 mg / dL; R² = 0,8808; R = 0.938; vs ecuación de Martin: pendiente, 0,945; RMSE = 25,7 mg / dL; R² = 0,9022; R = 0.9498), particularmente para pacientes con hipertrigliceridemia (MAD = 24,9 mg / dL; vs ecuación de Friedewald: MAD = 56,4 mg / dL; vs Martin ecuación: MAD = 44,8 mg / dL). La nueva ecuación calcula el nivel de LDLC en pacientes con niveles de TG de hasta 800 mg / dL con tanta precisión como lo hace la ecuación de Friedewald para niveles de TG menores de 400 mg / dL y se asoció con un 35% menos de errores de clasificación cuando los pacientes con hipertrigliceridemia (TG niveles, 400-800 mg / dL) clasificaron en diferentes grupos de tratamiento de LDLC. En conclusión, la nueva ecuación puede ser implementada por laboratorios clínicos sin necesidad de un costo adicional en comparación con el panel de lípidos estándar. Permitirá un cálculo más preciso del nivel de LDLc en pacientes con niveles bajos de LDLc y / o hipertrigliceridemia (niveles de TG, ≤ 800 mg / dL) (7).

Singh, G. et al. 2020. “Comparación de un nuevo método de aprendizaje automático con la fórmula de Friedewald y la ecuación de Martin-Hopkins para la estimación de lipoproteínas de baja densidad”

El siguiente estudio derivó un método novedoso para la estimación de LDLc a partir del perfil de lípidos estándar utilizando un enfoque de aprendizaje automático (ML) que utiliza bosques aleatorios (el modelo de Weill Cornell). Compararon su correlación con el LDLc directo con las ecuaciones de Friedewald y Martin-Hopkins para la estimación del LDLc. La cohorte del estudio comprendió una muestra de conveniencia de mediciones de perfil lipídico estándar (con los componentes medidos directamente de CT, HDLc y TG), así como LDLc directo de base química realizada el mismo día en el New York-Presbyterian Hospital / Weill Cornell Medicine (NYP-WCM). Posteriormente, utilizaron un algoritmo ML para construir un modelo para la estimación de LDLc. Los resultados se informan en el conjunto de pruebas retenido, con coeficientes de correlación y residuos absolutos utilizados para evaluar el rendimiento del modelo. Entre 2005 y 2019, realizaron 17.500 perfiles de lípidos en 10.936 individuos únicos (4.456 mujeres; 40,8%) de 1 a 103 años. Los coeficientes de correlación entre los valores de LDLc estimados y medidos fueron 0,982 para el modelo Weill Cornell, en comparación con 0,950 para Friedewald, y 0,962 para el método de Martin-Hopkins. El modelo de Weill Cornell fue consistentemente mejor en los subgrupos estratificados por valores de LDLc y TG, incluidos TG > 500 y LDLc < 70. Como conclusión los autores hallaron que un modelo ML tiene una mejor correlación con el LDLc directo que la fórmula de Friedewald o la ecuación de Martin-Hopkins, incluso en el contexto de TG elevados y LDLc muy bajo (5).

Choukem, S. et al. 2018. “Validación de la fórmula de Friedewald para la estimación del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad en una población de África subsahariana”

El objetivo planteado en este estudio fue evaluar la validez de la fórmula de Friedewald derivada frente a LDLC medido directamente (homogéneo) en cameruneses adultos. Los autores revisaron las ayunas de 2500 pacientes, realizados entre marzo de 2012 y enero de 2016 mediante el método colorimétrico enzimático (referencia), en el laboratorio del Hospital General de Douala. Se utilizó la fórmula de Friedewald para calcular el LDLC a partir del colesterol total, el colesterol de lipoproteínas de alta densidad y los niveles de triglicéridos. Los valores de LDLC calculados fueron comparados con los valores de referencia y evaluaron la importancia clínica de las diferencias entre los dos métodos utilizando el error total permisible (TEa). Como resultado de este estudio encontraron la diferencia entre las medias de los valores de LDLC calculados y de referencia no fue ni estadística ni clínicamente significativa ($3,33 \pm 1,51$ frente a $3,33 \pm 1,25$ mmol / l; $p = 0,704$). El LDLC calculado se correlacionó positivamente con el valor de LDLC medido ($r = 0,749$) y ambos métodos mostraron una buena concordancia en el gráfico de Bland-Altman. Por el contrario, sólo hubo un acuerdo moderado ($\kappa = 0,478$, IC del 95%: 0,455–0,502) entre los dos valores en la estratificación del riesgo cardiovascular según el Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol / Panel de Tratamiento de Adultos III. En consecuencia, el 40,6% de los participantes fueron clasificados erróneamente. Finalmente llegaron a la conclusión que la fórmula de Friedewald es técnicamente precisa, pero tiene una precisión clínica modesta que puede traducirse en una clasificación errónea sustancial del riesgo cardiovascular de los pacientes y las subsecuentes decisiones terapéuticas inapropiadas (11).

Nacionales

Saldaña I, et al. 2018. “Concordancia entre la medición directa y el valor estimado de colesterol de LDL en pacientes ambulatorios”

Los laboratorios clínicos utilizan la ecuación de Friedewald para calcular LDLc. Pero cuando aumenta la concentración de triglicéridos en suero, muestra una desviación obvia. Los 4.644 resultados de LDLc evaluados en el laboratorio central (bioquímica) del Hospital Edgardo Rebagliati Martins (Lima, Perú) pasaron la prueba de homogeneización directa y se compararon con Friedewald, Anandaraja, Chen, Vujovic, Córdova y ecuaciones de regresión múltiple. Además, los resultados se dividen en 5 grupos según la concentración de triglicéridos para determinar el efecto del nivel de triglicéridos en la ecuación. Entre los totales estimados, las desviaciones más bajas de la ecuación de regresión y la ecuación de Vujovic son -3,00 y -2,90 mg / dL, respectivamente.

De manera similar, las dos ecuaciones mostraron un alto grado de concordancia con las mediciones directas, y el error sistemático es relativamente pequeño en los tres niveles de toma de decisiones clínicas de LDLc. Sin embargo, cuando la concentración de triglicéridos es ≥ 401 mg / dL, la ecuación de regresión muestra un mejor desempeño en la estimación de LDLc. La conclusión es que incluso a concentraciones elevadas de triglicéridos, el error analítico de la ecuación de regresión es muy bajo y muestra buena concordancia con el método directo (26).

Saldaña I, et al. 2017. “Derivación y validación de una ecuación para estimar el colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad en una población de Lima, Perú”

Diversos estudios han demostrado que existe una estrecha relación entre el aumento del LDLc y la aparición de enfermedad arterial coronaria (EAC). El propósito de este trabajo fue derivar y poder validar una ecuación novedosa para estimar LDLc, que se encuentra en Perú, fue una investigación observacional y descriptiva realizada por el Hospital Edgardo Rebagliati Martins en Lima. Utilizaron el informe de lípidos. Las 4.644 muestras de informes de lípidos en sangre extraídas de los documentos del laboratorio central corresponden a sujetos masculinos y femeninos entre las edades de 18 y 75 años. Formaron dos grupos. Del primer grupo que consta de 2.136 informes, mediante análisis de regresión múltiple se obtiene una ecuación para estimar LDLc. Por otro lado, el grupo dos consta de 2508 informes, que se comparan con el valor de LDLc medido por el método de homogeneización directa y estimada por la fórmula de Friedewald para verificar el desempeño de la ecuación. Como resultado, concluyeron que la fórmula de Friedewald y la nueva ecuación subestimaron el LDLc, y las desviaciones del método directo fueron 14.01 mg / dL y 5.52 mg / dL, respectivamente. En comparación con la nueva ecuación (4,2%, 5%, 7% y 6,7%), los tres niveles de toma de decisiones clínicas de la fórmula de Friedewald tienen errores sistemáticos más altos (12,6%, 12%, 0% y 11,7%, respectivamente). Observaron que el factor de corrección de sesgo, el cual valora la exactitud, fue más alto y cercano de dicha línea perfecta en concordancia para esta nueva ecuación, en la totalidad de la muestra y también cuando se clasificó por niveles de triglicéridos. Los autores concluyeron que, en comparación con la fórmula de Friedewald, que calcula el LDLc, la nueva ecuación proporciona una mayor precisión y un menor error de análisis en tres niveles de toma de decisiones clínicas y sueros con diferentes valores de triglicéridos (4).

Saldaña I, et al. 2020. “Medición directa *versus* el valor estimado del colesterol de LDL por las ecuaciones de Friedewald, Friedewald modificada y de regresión”

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, valoraron 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 (14).

2.2 MARCO TEÓRICO

- **PERFIL LIPÍDICO**

El perfil lipídico es la concentración de lípidos en sangre: triglicéridos, colesterol total, relacionados con las lipoproteínas de baja densidad (colesterol LDL) y las lipoproteínas de alta densidad (colesterol HDL) (16).

- **Colesterol total**

El colesterol total es un lípido que se sintetiza en diferentes tejidos corporales, especialmente en el hígado y la pared intestinal. Aproximadamente el 75% se produce en el cuerpo humano y el resto proviene de los alimentos. (27).

- **Triglicéridos**

Los TG son los principales componentes lipídicos de la grasa. Están compuestos por moléculas de glicerol en las que se han esterificado tres grupos hidroxilo con ácidos grasos saturados o insaturados. La síntesis de TG ocurre en el retículo endoplásmico de casi todas las células del cuerpo, pero se encuentra en el hígado y tejido adiposo, proceso que es más activo y tiene una mayor correlación con el metabolismo. En el hígado, la síntesis de TG suele estar relacionada con la secreción de VLDL, aunque los TG se pueden encontrar en todo tipo de lipoproteínas. Los TG pueden acumularse de forma natural en el tejido adiposo como reserva energética, aunque también puede producirse acumulación patológica en situaciones clínicas como la obesidad. TG es la principal reserva de energía de los organismos animales (como grasa) y vegetales (como aceite). Son los productores de calor metabólico. Durante el proceso de degradación, se producen 9,4 calorías por gramo de grasa (28).

➤ Síntesis de triglicéridos

Los ácidos grasos se almacenan en todas las células en forma de triglicéridos (TG o TAG) para uso futuro cuando sea necesario. Los triglicéridos están compuestos por moléculas de glicerol, tres de las cuales han sido esterificadas. Los ácidos grasos presentes en TG están principalmente saturados. En tejidos distintos del tejido adiposo, la estructura más importante en la formación de TG es el glicerol. Los adipocitos no tienen glicerol quinasa, por lo que el precursor de la síntesis de TG en el tejido adiposo es el fosfato de dihidroxiacetona (DHAP) producido por la glucólisis. Esto significa que las células grasas deben tener glucosa para oxidarse, por lo que pueden almacenar ácidos grasos en forma de TG. El DHAP también se puede utilizar para la síntesis de TG en tejidos distintos del tejido adiposo, pero su grado es menor que el del glicerol (28).

➤ HDL Colesterol

Las HDL (lipoproteínas de alta densidad) son identificadas como las más pequeñas, las apolipoproteínas las más altas y las TAG las más bajas; se sintetizan en el hígado y los intestinos, eliminan el colesterol de los tejidos circundantes y luego lo devuelven al hígado. Por otro lado, en la monocapa de HDL encontramos la lecitinasa: colesterol-O-aciltransferasa (LCAT), quien esterifica las células circundantes con ácidos grasos en glicerofosfolípido fosfatidilcolina (lecitina) que se encuentra en la interfase de HDL Colesterol en la capa externa. (29).

➤ Metabolismo

En cuanto al metabolismo de las HDL, comprenden de bastante complejidad y aun no se comprende completamente, pero se conoce que el ensamblaje de estas

moléculas en el hígado y los intestinos comienza con la liberación de apoAI. La ApoAI es la más importante proteína estructural de las HDL, que presenta un aproximado del 70% del HDL total. Una vez que la apoAI se libera en la sangre (nuevas HDL), es reconocida por ABCA1 en las células periféricas, lo que permite el colesterol no esterificado y los fosfolípidos (principalmente lecitina) de la célula a la apolipoproteína y forma una pequeña estructura llamada HDL preb1 (HDL en forma de disco, pobre en lípidos) la cual es reconocido por otro tipo de vaso sanguíneo ABCA1 quien está presente en los tejidos circundantes y macrófagos. Dicha interacción apoAI / ABCA1 puede madurar principalmente adquiriendo colesterol no esterificado (CNE), convirtiéndolo así en HDL de disco rico en lípidos. Cuando la lipoproteína de alta densidad está en forma de disco, se agrega a su superficie lecitinasa: colesterol-O-aciltransferasa (LCAT, principalmente sintetizada y secretada por el hígado), que esterifica el colesterol en las membranas celulares de los tejidos con ácidos grasos. A partir de la lecitina en la capa externa de HDL, el CNE se convierte en colesterol esterificado (CE) concentrado en el núcleo del gránulo, de modo que las partículas de HDL en forma de disco se transforman en partículas esféricas de HDL. El HDL esférico también puede derivarse principalmente de macrófagos y otras Células de tejido como las células grasas A través del transportador ABCG1, que es diferente de la interacción apoAI / ABCA1, este es un paso alternativo para obtener CNE. El HDL esférico tiene tres destinos posibles: el primero es la adquisición o captura selectiva de HDL CE debido al reconocimiento del receptor eliminador de BI (SR-BI) en las

células hepáticas. Entre las principales vías del metabolismo esférico de las HDL, es de suma importancia para prevenir la acumulación de colesterol LDL y macrófagos en la membrana interna de la célula (aterosclerosis). El segundo destino depende de la proteína de transferencia de éster de colesterilo (CETP), que media el intercambio CE de TAG entre HDL esféricas y lipoproteínas ricas en TAG (es decir, VLDL y QM). Por otro lado, la proteína de transferencia de fosfolípidos (PLTP) migra fosfolípidos de VLDL y QM a HDL. El tercer destino depende de la remodelación de varias lipasas, incluida la lipasa hepática (gen humano: LIPC) y la lipasa endotelial (gen humano: LIPG). La lipasa hepática y la lipasa endotelial se secretan en la sangre y, al interactuar con el HDL esférico grande, activan la salida de TAG y fosfolípidos del HDL al hígado y otros tejidos circundantes, generando así un HDL pequeño. Este efecto es necesario para la posterior eliminación de las HDL esféricas pequeñas de la circulación a través de la captación selectiva de lípidos y la endocitosis del receptor mediada por el hígado (29).

➤ VLDL Colesterol

Las VLDL son lipoproteínas producidas en el hígado con un diámetro de 45-100 nm, ricas en TAG (aproximadamente 90% de su contenido total) y su principal proteína es la Apo B-100, aunque también presenta Apo C-I, C-II y C-III. Las VLDL transportan TAG endógenos al resto de los órganos. A partir de la lipólisis de las VLDL se producen lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) y a partir de éstas se producen las LDL(30).

➤ Metabolismo

Las VLDL son producidas en el hígado a nivel del retículo endoplásmico y Golgi ensamblando los lípidos

endógenos, en su mayoría TAG, con diferentes apolipoproteínas, especialmente la Apo B-100. La producción y secreción de VLDL depende de la disponibilidad de TAG y de Apo B-100. Los TAG hepáticos derivan de: ácidos grasos libres provenientes de la lipólisis a nivel de tejido adiposo, captación hepática de remanentes de VLDL y de QM y síntesis hepática de novo (lipogénesis). Cualquier condición que aumente el flujo de ácidos grasos libres aumentará la producción de VLDL, tal y como ocurre en estados de obesidad visceral, de resistencia a la insulina y en la diabetes mellitus. Apo B-100 es producida en el retículo endoplásmico y en un contexto de poca disponibilidad de lípidos es degradada por diversas vías. Además, la maduración de la partícula requiere de numerosos factores proteicos que median la unión de lípidos con Apo B-100. Destaca especialmente MTP para transferir los lípidos a la partícula naciente de VLDL. En circulación esta partícula adquiere Apo-E y Apo C-II a partir de HDL maduro. A nivel endotelial de tejidos extrahepáticos VLDL sufre hidrólisis de sus TAG por la LPL y origina el remanente de VLDL (conocido como IDL). La IDL tiene dos destinos metabólicos: ser tomada y catabolizada rápidamente por el hígado, en un proceso similar al del remanente de QM, o permanecer en circulación y dar origen a la LDL por acción de dos enzimas: HL, que la despoja de TAG, y la Proteína Transferidora de ésteres de colesterol (CETP) que le permite captar CE a partir de HDL(30).

➤ LDL Colesterol

La lipoproteína de baja densidad (LDL) o beta-lipoproteína (β lipoproteína) está compuesta por un 50% de colesterol y un 25% de proteína, con un diámetro de 20-25 nm y una densidad de 1.019-1.063 g / ml, que se caracteriza por la apolipoproteína B100. (Apo-B100). El colesterol LDL también se llama colesterol "malo" porque está asociado con un mayor riesgo de enfermedad cardíaca arteriosclerótica y enfermedad vascular periférica debido a que niveles altos de LDL pueden causar aterosclerosis. Son sintetizados en el hígado por lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL).

➤ Funciones

- Transporte y transporte de colesterol a las células del hígado y tejidos circundantes.
 - LDL estimula la liberación de factor tisular procoagulante y aumenta la producción del inhibidor del activador del plasminógeno I en las células endoteliales.
 - Promueve la secreción de tromboxano a las células endoteliales.
 - Cuando se oxida, la tasa de oxidación de las LDL pequeña y densa es más rápida que la de las LDL largas.
 - Cambian fácilmente los glucosaminoglicanos en la pared arterial.
 - Promover un mayor aumento del calcio intracelular en las células del músculo liso (31).
- Ecuación de Friedewald
La fórmula de Friedewald es un método para estimar el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (CLDL), pero es inexacto si la concentración

sérica de triglicéridos es superior a 400 mg / dl. La fórmula se remonta a 1972 y desarrollaron una fórmula para estimar los niveles bajos de La lipoproteína c de densidad-densidad utiliza una base de datos de 488 individuos y utiliza mediciones en plasma en ayunas de colesterol total, lipoproteínas de alta densidad, colesterol HDL y triglicéridos (1).

$$C\text{-LDL} = C\text{-Total} - (\text{Triglicéridos}/5 + c\text{-HDL})$$

- Ecuación de Martin / Hopkins

En 2013, Martin et al. Proporcionan el método de Martin-Hopkins para estimar el LDLc. La fórmula es $(TC) - (HDLc) - (TG / \text{coeficiente ajustable})$, donde el coeficiente ajustable representa el valor mediano de la relación TG: VLDLc de la capa. El método Martin-Hopkins ha sido verificado en muchos ensayos nacionales e internacionales. Este método novedoso ayuda a reclasificar a los pacientes tratados previamente y se utiliza actualmente en múltiples laboratorios clínicos para la evaluación de LDLc. Sin embargo, la ecuación de Martin-Hopkins se desarrolla sobre la base del análisis de regresión lineal tradicional, aunque excede la fórmula de Friedewald, aún existen errores, especialmente en la estimación más baja de LDLc (32).

$$C\text{-LDL} = (TC) - (HDLc) - (TG / \text{coeficiente ajustable})$$

- Ecuación de Córdoba y de Córdoba

De Córdoba y de Córdoba describen una fórmula nueva para calcular LDLc. Dichos investigadores evaluaron el valor de LDLc utilizando el ensayo homogéneo directo de Wako, y por tal motivo obtienen una fórmula que solo depende del colesterol total (CT) y del colesterol de

lipoproteínas de alta densidad (HDLc), con la mayor precisión en la totalidad de las evaluaciones (19).

$$C\text{-LDL} = 0.7516 (C\text{-Total} - \text{HDLc})$$

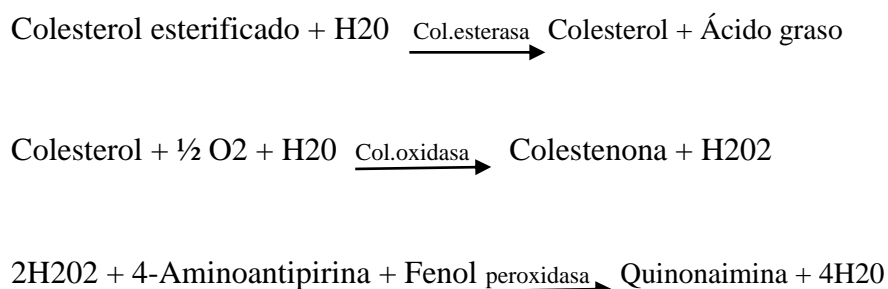
- Ecuación de regresión múltiple

En la fórmula, incluye la medición entre la concentración de TG y el valor estimado de LDLc. Para obtener una estimación alternativa de la concentración de colesterol LDL, aplicaron análisis de regresión lineal múltiple, incluyendo edad, CT, TG y HDL, con LDL como variable dependiente, y el coeficiente de regresión (r) y determinación (r²) para evaluación (20).

$$C\text{-LDL} = 0,974 \times \text{CT} - 0,160 \times \text{TG} - 0,968 \times \text{HDLc} + 5,361$$

- Medición enzimática directa – BioSystems

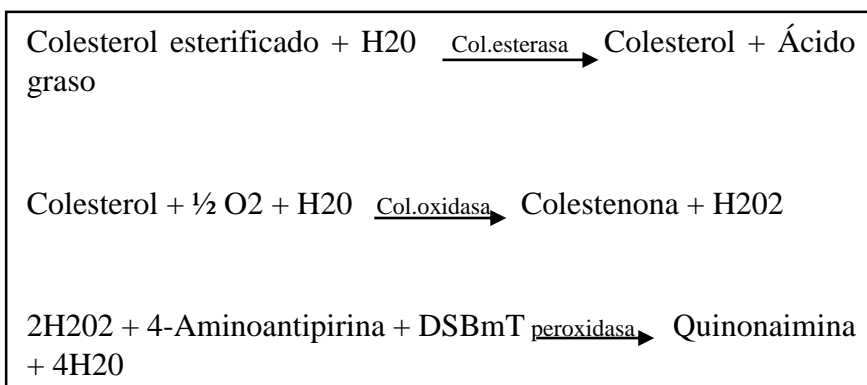
Según la reacción de acoplamiento que se describe a continuación, el colesterol libre así como también el colesterol esterificado que están presentes en la muestra se originan a partir de un complejo coloreado, que es cuantificado a través de espectrofotometría (33).



➤ LDL Colesterol

- Fundamento

Un detergente específico puede disolver el colesterol de proteínas y quilomicrones de alta densidad (HDL), muy baja densidad (VLDL). El éster de colesterol es hidrolizado por la colesterol esterasa y la colesterol oxidasa mediante una reacción que no forma color. El segundo detergente presente en el reactivo B puede disolver el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) en la muestra. La siguiente reacción de acoplamiento se utilizó para cuantificar el colesterol LDL por espectrofotometría. (33).



- Contenido y composición

A. Reactivo. 1 x 60 mL. Buffer MES > 30 mmol/L, colesterol esterasa < 1,5 U/mL, colesterol oxidasa < 1,5 U/mL, 4-aminoantipirina 0,5 mmol/L, ascorbato oxidasa < 3,0 U/L, peroxidasa > 1 U/mL, detergente, pH 6,3.

B. Reactivo. 1 x 20 mL. Buffer MES > 30 mmol/L, N,N-bis(4-sulfobutil)-m-toluidina (DSBmT) 1 mmol/L, detergente, pH 6,3 (33).

- Conservación

Se debe conservar a 2-8°C. Los reactivos tienen una fecha de caducidad indicada en la etiqueta de cada uno de ellos, y estos

deben permanecer estables hasta dicha fecha, siempre y cuando estos permanezcan bien sellados y así poder evitar una posible contaminación cuando está en uso. Signos de deterioro: partículas, turbidez (33).

- Muestra

El suero, el plasma tratado con EDTA o el plasma con heparina sódica se recolectarán de acuerdo con los procedimientos estándar. El colesterol LDL sérico se mantiene estable durante 5 días a 2-8°C (33).

- Reactivos auxiliares

Calibrador de Bioquímica Humano (BioSystems cod. 18044) o Calibrador HDL/LDL (BioSystems cod. 11693). S. Calibrador colesterol HDL/LDL: (BioSystems cod.11693). Suero humano. La concentración se indica en la etiqueta del vial. Reconstituir con 1.0 mL de agua destilada. Congelar en alícuotas y estabilizar a 2-8°C durante 1 semana, o a -18°C durante 2 meses. El valor de concentración se puede rastrear de acuerdo con el programa de medición de referencia de los CDC (Centers for Disease Control and Prevention) (33).

- Procedimiento

1. Precalear los reactivos a 37°C durante unos minutos.
2. Pipetear en una cubeta: (Notas 1 y 2) Reactivo A 750 µL
Muestra/Calibrador 7 µL
3. Mezclar e insertarla en la porta cubetas termostatzado a 37°C. Poner el cronómetro en marcha. A los 5 minutos, leer la absorbancia (A1) a 546/700 nm frente a agua destilada.
4. Pipetear en la cubeta: Reactivo B 250 µL. Mezclar.
5. Después de 5 minutos, leer la absorbancia (A2) a 546/700 nm (33).

- Cálculos

La concentración de colesterol LDL se calcula mediante la siguiente fórmula general:(34)

$$\frac{(A2 - A1) \text{ Muestra}}{(A2 - A1) \text{ Calibrador}} \times C \text{ Calibrador} = C \text{ Muestra}$$

- Valores de referencia

Los siguientes valores discriminantes generales están determinados por el Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol de los Estados Unidos y también se aceptan para la evaluación del riesgo de enfermedad de las arterias coronarias en otros países.

Hasta 100 mg/dL = 2,59 mmol/L	—————>	Optimo
100-129 mg/dL = 2,59-3,34 mmol/L	—————>	Casi óptimo
130-159 mg/dL = 3,37-4,12 mmol/L	—————>	Moderado
160-189 mg/dL = 4,14 -4,90-mmol/L	—————>	Elevado
> 190 mg/dL = 4,92 mmol/L	—————>	Muy elevado (33)

- Control de calidad

Se recomienda utilizar suero de control de lípidos nivel I (cat. N° 18040) y II (cat. N° 18041) o suero de control bioquímico humano nivel I (cat. N° 18042) y II (cat. N° 18043) para verificar la función del programa de medición. Cada laboratorio debe establecer sus propios procedimientos internos de control de calidad y procedimientos correctivos en caso de que las medidas de control no cumplan con las tolerancias aceptables (33).

- Características metrológicas

- Límite de detección: 0,28 mg/dL = 0,007 mmol/L
- Límite de linealidad: 990 mg/dL = 25,6 mmol/L.

– Repetibilidad (intraserie):

Concentración media	CV	n
146 mg/dL = 3,78 mmol/L	0,7 %	20
210 mg/dL = 5,43 mmol/L	0,6 %	20

– Reproducibilidad (interserie):

Concentración media	CV	n
143 mg/dL = 3,70 mmol/L	2,0 %	40
207 mg/dL = 5,35 mmol/L	1,7 %	40

-Veracidad:

En comparación con los reactivos de referencia, los resultados obtenidos con estos reactivos no mostraron diferencias significativas en el sistema.

– Interferencias:

Los lípidos en sangre (triglicéridos 12,9 g / L), la hemoglobina (60 g / L) y la bilirrubina (20 mg / dL) no presentan interferencia. Otras drogas y sustancias también pueden presentar interferencia. Estos datos se han obtenido mediante un analizador. Los resultados pueden ser diferentes cuando se cambia el instrumento o la operación se realiza manualmente (33).

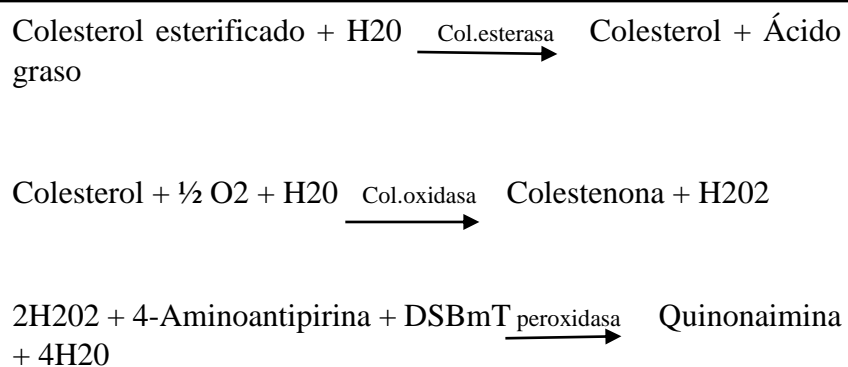
- Características diagnósticas

LDL es la principal lipoproteína que transporta el colesterol del hígado a los tejidos. La concentración plasmática elevada de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad se correlaciona positivamente con la aparición de aterosclerosis, infarto de miocardio y la base del accidente cerebrovascular. Diversos estados de enfermedad o efectos ambientales asociados con niveles elevados de lipoproteínas de baja densidad: enfermedad renal, diabetes, obesidad, ciertos medicamentos y tabaco. El diagnóstico clínico no debe basarse en los resultados de una sola

prueba, sino que debe integrar datos clínicos y de laboratorio (33).

➤ HDLColesterol

No se forman colesterol, proteínas de baja densidad hidrolizadas por oxidasa (LDL), de muy baja densidad (VLDL) y colesterol en quilomicrones mediante aceleración Reacción enzimática de color. El detergente del reactivo B puede disolver el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL) en la muestra. La siguiente reacción de acoplamiento se utilizó para cuantificar el colesterol HDL mediante espectrofotometría(33).



CAPÍTULO III

HIPÓTESIS, VARIABLES Y DEFINICIONES OPERACIONALES

3.1 HIPÓTESIS DE LA INVESTIGACIÓN

3.1.1 Hipótesis general

Existe concordancia entre la medición enzimática directa de Colesterol – LDL versus el valor estimado por las ecuaciones de Martin, Córdova, Friedewald y regresión múltiple, en pacientes atendidos en el Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud – Tacna, 2020.

3.1.2 Hipótesis específica

- Existe concordancia de la medición enzimática directa de LDL-C y el valor estimado por las ecuaciones de Martin, Córdova, Friedewald y regresión múltiple, cuando la concentración de triglicéridos es ≤ 100 mg/dL, en pacientes atendidos en el Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud – Tacna, 2020.
- Existe concordancia de la medición enzimática directa de LDL-C y el valor estimado por las ecuaciones de Martin, Córdova, Friedewald y regresión múltiple, cuando la concentración de triglicéridos es de 101 a 200 mg/dL, en pacientes atendidos en el Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud – Tacna, 2020.
- Existe concordancia de la medición enzimática directa de LDL-C y el valor estimado por las ecuaciones de Martin, Córdova, Friedewald y regresión múltiple, cuando la concentración de

triglicéridos es de 201 a 300 mg/dL, en pacientes atendidos en el Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud – Tacna, 2020.

- Existe concordancia de la medición enzimática directa de LDL-C y el valor estimado por las ecuaciones de Martin, Córdova, Friedewald y regresión múltiple, cuando la concentración de triglicéridos es de 301 a 400 mg/dL, en pacientes atendidos en el Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud – Tacna, 2020.
- Existe concordancia de la medición enzimática directa de LDL-C y el valor estimado por las ecuaciones de Martin, Córdova, Friedewald y regresión múltiple, cuando la concentración de triglicéridos es > 400 mg/dL, en pacientes atendidos en el Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud – Tacna, 2020.

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.

VARIABLES	INDICADOR	CATEGORÍA	ESCALA
Medición enzimática LDL Colesterol	LDL Colesterol, directo - detergente	<ul style="list-style-type: none"> • ≤ 100 mg/dl • 101 – 200 mg/dl • 201 – 300 mg/dl • 301 – 400 mg/dl • > 400 mg/dl 	Razón
LDL Colesterol calculado	Ecuación de Friedewald	<ul style="list-style-type: none"> • ≤ 100 mg/dl • 101 – 200 mg/dl • 201 – 300 mg/dl • 301 – 400 mg/dl • > 400 mg/dl 	Razón
	Ecuación de Córdova	<ul style="list-style-type: none"> • ≤ 100 mg/dl • 101 – 200 mg/dl • 201 – 300 mg/dl • 301 – 400 mg/dl • > 400 mg/dl 	Razón
	Ecuación de Martin / Hopkins	<ul style="list-style-type: none"> • ≤ 100 mg/dl • 101 – 200 mg/dl • 201 – 300 mg/dl • 301 – 400 mg/dl • > 400 mg/dl 	Razón
	Regresión múltiple	<ul style="list-style-type: none"> • ≤ 100 mg/dl • 101 – 200 mg/dl • 201 – 300 mg/dl • 301 – 400 mg/dl • > 400 mg/dl 	Razón

CAPÍTULO IV

METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

4.1 DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

Epidemiológico, no experimental y de enfoque cuantitativo (35).

4.2 NIVEL DE INVESTIGACIÓN

Relacional, con análisis estadístico bivariado que permitirá determinar la concordancia y relación de las dos variables de estudio (35).

4.3 TIPO DE INVESTIGACIÓN

- Observacional. - Sin intervención del investigador, limitándose a la observación, medición y análisis de las variables (35).
- Transversal. - Con una sola medición. Las variables de estudio se miden en una población y tiempo determinado (35).
- Retrospectivo. - Se basará en la recolección de datos (35).
- Analítico. - Con análisis estadístico de dos variables (35).

4.4 ÁMBITO DE ESTUDIO

La investigación se realizó en el Hospital III Daniel Alcides Carrión de la Red Asistencial de Essalud Tacna, del cual se recolectaron los datos del servicio de patología clínica y anatomía patológica, correspondientes al año 2020. Dicho nosocomio de la región de Tacna, se ubica en el sur del Perú, a una altitud de 562 msnm, la compone una población aproximada de 286,240 habitantes, cuenta con servicios de: emergencia, hospitalización, consultorios externos, unidad de cuidados intensivos, unidad de cuidados

intermedios, sala de operaciones, sala de partos, etc. con el objetivo claro de brindar atención de salud conjunta orientada a los asegurados y a la población en general. Asimismo, cuenta con diversos Departamentos médicos, entre ellas el Departamento de Ayuda al Diagnóstico y Tratamiento al cual está adscrito el servicio de Patología Clínica y Anatomía patológica, este último será el área de trabajo de campo, específicamente el área de Bioquímica Clínica.

4.5 POBLACIÓN Y MUESTRA

4.5.1 POBLACIÓN

Estuvo constituida por todos los pacientes que se realizaron el perfil lipídico en el área de Bioquímica Clínica del Servicio de Patología Clínica y Anatomía Patológica, del Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud en Tacna, durante el año 2020.

4.5.2 MUESTRA

No aplica.

4.6 CRITERIOS

4.6.1 CRITERIO DE INCLUSIÓN

Todos los pacientes con registro de LDL-c enzimático en el Servicio de Patología Clínica y Anatomía Patológica del Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud en Tacna, durante el año 2020.

4.6.2 CRITERIO DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con registro de perfil lipídico, el cual carezca de uno de los analitos a testear.
- Pacientes con registro de perfil lipídico a partir de solicitudes de hospitalización.

4.6.3 CRITERIO DE ELIMINACIÓN

Pacientes con registro de perfil lipídico que carezca de identificación.

4.7 INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

La técnica de recojo de datos es la documentación, para el cual utilizamos como instrumento de recolección de datos la ficha electrónica de recolección de datos: para ello se utilizó una hoja de cálculo electrónico (Excel) para el ingreso y construcción de una base de datos en función al registro de perfil lipídico, recolectado del área de Bioquímica clínica del servicio de Patología Clínica y Anatomía Patológica. Ver anexo 01

CAPÍTULO V

PROCEDIMIENTOS DE ANÁLISIS DE DATOS

5.1 PROCEDIMIENTO DE COLECTA DE DATOS

Los datos que se tomaron en consideración son: concentración sérica del perfil lipídico (Colesterol total, HDL – Colesterol, LDL – Colesterol y Triglicéridos) de los participantes que acuden al servicio de Patología Clínica y Anatomía Patológica del Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud - Tacna, en el año 2020.

Los perfiles de lípidos fueron valorados en el autoanalizador BioSystems BA-400 con reactivos, control interno y calibradores de la línea propia de BioSystems.

Los métodos analíticos se realizaron según las indicaciones del fabricante.

Los niveles séricos de colesterol total libre como el esterificado presentes en la muestra originan, según las reacciones acopladas (colesterol esterasa, colesterol oxidasa y peroxidasa), un complejo coloreado que se cuantifica por espectrofotometría.

La concentración sérica de triglicéridos presentes en la muestra origina, según las reacciones acopladas (lipasa, glicerol quinasa y G-3-P-oxidasa), un complejo coloreado que se cuantifica por espectrofotometría.

Los niveles de HDLc y LDLc fueron medidos por el método automatizado directo basado en que un detergente específico solubiliza las lipoproteínas que no son de interés, las cuales son hidrolizadas por el colesterol esterasa y el colesterol oxidasa mediante una reacción no formadora de color. El segundo detergente, presente en el reactivo B, solubiliza las lipoproteínas de interés y se cuantifica espectrofotométricamente mediante las reacciones acopladas descritas para el colesterol total.

El analizador fue calibrado previamente al estudio, de acuerdo a las recomendaciones del fabricante. El programa de control de calidad interno incluyó la evaluación de sueros controles multiparámetro BIOCHEMISTRY CONTROL SERUM NIVEL I y II, que se procesaron diariamente y una muestra mensual de un control de calidad externo PREVECAL (EQAS) que complementa el control interno del laboratorio, y que es una herramienta esencial para verificar la exactitud de los resultados y para evaluar el desempeño de los procedimientos de medida que utiliza el laboratorio. (ANEXO 04)

El método directo para la determinación del LDLc, considerado en este estudio como el de referencia, presentó un límite de detección de 0.28 mg/dL, límite de linealidad de 210 mg/dL, asimismo, una repetibilidad (intraserie) de 0.7% (146 mg/dL) y 0.6% (210 mg/dL) y una reproducibilidad (interserie) de 2.0% (143 mg/dL) y 1.7% (207 mg/dL).

5.2 PROCESAMIENTO DE DATOS

Los datos obtenidos (perfil lipídico) se procesarán de la siguiente manera:

- Los datos de forma general se ingresarán en un programa informático orientado al procesamiento de texto (Word).
- Se elaborará una base de datos digital en un programa informático de hoja de cálculo electrónico (Excel).
- Para el análisis estadístico de los datos (medición enzimática directa de Colesterol – LDL, el valor estimado por las ecuaciones de Martin, Córdova, Friedewald y regresión múltiple), se realizará:
 - La descripción de los parámetros lipídicos fue expresada como rango y media \pm desviación estándar (DE).
 - Para el estudio de la concordancia recurrimos al estadístico coeficiente 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. Dicho coeficiente califica la fuerza de acuerdo como casi perfecta para valores mayores a 0,99, sustancial de 0,95 a 0,99, moderado de 0,90 a 0,95, y pobre cuando está por debajo de 0,90.

- El método de Bland-Altman, permitió obtener el valor de sesgo de medición expresado en porcentaje.
- La realización de las pruebas estadísticas antes mencionadas fue valorada mediante el software MedCalc versión 15.11.4 y el software SPSS versión 22, considerándose significativos valores de $p < 0,05$.
- Con los datos obtenidos se elaborarán tablas y gráficos que se ajusten a los objetivos del estudio, para ello se utilizará un programa informático de hoja de cálculo electrónico (Excel).

5.3 ASPECTO ÉTICO

5.3.1 COMPROMISO

Me comprometo a considerar la confiabilidad, veracidad y confidencialidad de los resultados (perfil lipídico) de los pacientes, que acuden al servicio de Patología Clínica y Anatomía Patológica del Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud - Tacna.

5.3.2 BIOSEGURIDAD

Se consideró altos estándares de bioseguridad para evitar complicaciones de infección por SARS-COV-2, según lo establecido por el Ministerio de Salud, durante la recolección de datos (Colesterol total, HDL – Colesterol, LDL – Colesterol y Triglicéridos) del sistema de registro de resultados del

área de Bioquímica Clínica del servicio de Patología Clínica y Anatomía Patológica del Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud - Tacna.

Permisos o autorización institucional:

Considerando las formalidades administrativas para el presente trabajo de investigación, se:

- Solicitó el visto bueno del jurado dictaminador definido por la Universidad Privada de Tacna, para la elaboración del presente trabajo de investigación.
- La Universidad Privada de Tacna emitió la resolución de autorización de desarrollo del presente estudio.
- Previa autorización respectiva de la unidad de investigación, la gerencia de la Red Asistencial Essalud – Tacna emitió la resolución que autorice el acceso a los registros necesarios para la realización del presente estudio (Anexo 03).

CAPÍTULO VI

RESULTADOS

TABLA N° 01

**PARÁMETROS LIPÍDICOS VALORADOS EN EL AUTOANALIZADOR
AB400 POR MEDICIÓN ENZIMÁTICA DIRECTA, EN PACIENTES
ATENDIDOS EN EL HOSPITAL III DANIEL ALCIDES CARRIÓN DE
ESSALUD – TACNA, 2020**

PERFIL LIPÍDICO	Media ± DS (mg/dL)	Rango
Colesterol total	200.52 ± 48.42	34 a 556
HDL – Colesterol	45.71 ± 13.07	5 a 109
LDL – Colesterol	110.11 ± 34.67	20 a 348
Triglicéridos	162.56 ± 104.27	25 a 1319
Número de muestras	7196	

Fuente: elaboración propia.

TABLA N° 01, en un universo de 7196 muestras, los parámetros lipídicos obtenidos se manifiestan en medias dentro de valores de referencia como colesterol total (200 mg/dL), LDL-C (110 mg/dL) y triglicéridos (162 mg/dL), sin embargo, nos permite trabajar con rangos extremos altos y bajos como, por ejemplo, LDL-C (20 a 348) y triglicéridos (25 a 1319).

TABLA N° 02

CONCORDANCIA DE LA MEDICIÓN ENZIMÁTICA DIRECTA DE COLESTEROL – LDL VERSUS EL VALOR ESTIMADO, EN PACIENTES ATENDIDOS EN EL HOSPITAL III DANIEL ALCIDES CARRIÓN DE ESSALUD – TACNA, 2020

LDL – COLESTEROL (N = 7196)	Media ± DS (mg/dL)	Sesgo (%)	CCC (IC 95%)	Cb (exactitud)	r (precisión)	p-valor
Medición enzimática directa	110.11 ± 34.67	-	-	-	-	-
Fórmula de Friedewald	122.30 ± 41.31	9.53%	0.881 (0.877 - 0.886)	0.937	0.941	0.00
Fórmula de Martin / Hopkins	126.51 ± 40.39	13.64%	0.863 (0.858 - 0.867)	0.903	0.956	0.00
Fórmula de Córdova y de Córdova	116.36 ± 35.46	5.84%	0.904 (0.899 - 0.908)	0.984	0.919	0.00
Fórmula de regresión múltiple	130.41 ± 40.58	16.81%	0.822 (0.816 - 0.827)	0.863	0.952	0.00

Fuente: elaboración propia.

TABLA N° 02, considerando ambos rangos extremos de triglicéridos, la fórmula de estimación de LDL-C que mostró mejor concordancia con la medición directa enzimática de LDL-C (Gold estándar), fue la fórmula de Córdova y de Córdova, lo cual se corrobora con el estadístico coeficiente de correlación concordancia de Lin (CCC) de 0.904 que determina una fuerza de concordancia de grado moderado, con la exactitud más alta cercana a la unidad y el menor sesgo (5.84%).

TABLA N° 03

CONCORDANCIA DE LA MEDICIÓN ENZIMÁTICA DIRECTA DE COLESTEROL – LDL VERSUS EL VALOR ESTIMADO, CUANDO LA CONCENTRACIÓN DE TRIGLICÉRIDOS ES ≤ 100 mg/dL, EN PACIENTES ATENDIDOS EN EL HOSPITAL III DANIEL ALCIDES CARRIÓN DE ESSALUD – TACNA, 2020

LDL – COLESTEROL (N = 1927)	Media \pm DS (mg/dL)	Sesgo (%)	CCC (IC 95%)	Cb (exactitud)	r (precisión)	p-valor
Medición enzimática directa	94.29 \pm 30.09	-	-	-	-	-
Fórmula de Friedewald	108.98 \pm 35.16	14.20%	0.871 (0.862 - 0.879)	0.898	0.970	0.00
Fórmula de Martin / Hopkins	107.46 \pm 34.78	12.75%	0.888 (0.880 - 0.895)	0.915	0.971	0.00
Fórmula de Córdova y de Córdova	93.38 \pm 27.13	0.09%	0.964 (0.962 - 0.967)	0.994	0.970	0.00
Fórmula de regresión múltiple	114.47 \pm 34.40	19.86%	0.805(0.793 - 0.816)	0.829	0.971	0.00

Fuente: elaboración propia.

TABLA N° 03, cuando se estratifica el nivel de triglicéridos (≤ 100 mg/dL), la fórmula de estimación de LDL-C que mostró mejor concordancia con la medición directa enzimática de LDL-C (Gold estándar), fue la fórmula de Córdova y de Córdova, con un coeficiente de correlación concordancia de Lin (CCC) de 0.964 que determina una fuerza de concordancia de grado sustancial, con exactitud de 0.994, precisión de 0.97 y el menor sesgo (0.09%).

TABLA N° 04

CONCORDANCIA DE LA MEDICIÓN ENZIMÁTICA DIRECTA DE COLESTEROL – LDL VERSUS EL VALOR ESTIMADO, CUANDO LA CONCENTRACIÓN DE TRIGLICÉRIDOS ESTÁ ENTRE 101 - 200 mg/dL, EN PACIENTES ATENDIDOS EN EL HOSPITAL III DANIEL ALCIDES CARRIÓN DE ESSALUD – TACNA, 2020

LDL – COLESTEROL (N = 3556)	Media ± DS (mg/dL)	Sesgo (%)	CCC (IC 95%)	Cb (exactitud)	r (precisión)	p-valor
Medición enzimática directa	113.01 ± 32.12	-	-	-	-	-
Fórmula de Friedewald	126.39 ± 39.39	10.20%	0.885 (0.879 - 0.890)	0.916	0.966	0.00
Fórmula de Martin / Hopkins	128.96 ± 37.90	12.87%	0.865 (0.859 - 0.871)	0.894	0.968	0.00
Fórmula de Córdova y de Córdova	116.61 ± 30.31	3.91%	0.956 (0.953 - 0.959)	0.992	0.964	0.00
Fórmula de regresión múltiple	133.74 ± 38.49	16.68%	0.812 (0.804 - 0.820)	0.840	0.967	0.00

Fuente: elaboración propia.

TABLA N° 04, cuando se estratifica el nivel de triglicéridos entre 101 y 200 mg/dL, la fórmula de estimación de LDL-C que mostró mejor concordancia con la medición directa enzimática de LDL-C (Gold estándar), fue la fórmula de Córdova y de Córdova, con un coeficiente de correlación concordancia de Lin (CCC) de 0.956 que determina una fuerza de concordancia de grado sustancial, con exactitud de 0.992 y el menor sesgo (3.91%).

TABLA N° 05

CONCORDANCIA DE LA MEDICIÓN ENZIMÁTICA DIRECTA DE COLESTEROL – LDL VERSUS EL VALOR ESTIMADO, CUANDO LA CONCENTRACIÓN DE TRIGLICÉRIDOS ESTÁ ENTRE 201 - 300 mg/dL, EN PACIENTES ATENDIDOS EN EL HOSPITAL III DANIEL ALCIDES CARRIÓN DE ESSALUD – TACNA, 2020

LDL – COLESTEROL (N = 1170)	Media ± DS (mg/dL)	Sesgo (%)	CCC (IC 95%)	Cb (exactitud)	r (precisión)	p-valor
Medición enzimática directa	123.01 ± 34.82	-	-	-	-	-
Fórmula de Friedewald	133.26 ± 43.54	6.43%	0.894 (0.884 - 0.903)	0.944	0.948	0.00
Fórmula de Martin / Hopkins	142.57 ± 40.53	14.72%	0.825 (0.810 - 0.839)	0.872	0.946	0.00
Fórmula de Córdova y de Córdova	136.14 ± 32.97	11.25%	0.876 (0.863 - 0.887)	0.929	0.943	0.00
Fórmula de regresión múltiple	143.73 ± 42.43	15.11%	0.814 (0.798 - 0.828)	0.858	0.948	0.00

Fuente: elaboración propia.

TABLA N° 05, cuando se estratifica el nivel de triglicéridos entre 201 y 300 mg/dL, la fórmula de estimación de LDL-C que mostró mejor concordancia con la medición directa enzimática de LDL-C (Gold estándar), fue la fórmula de Friedewald, con un coeficiente de correlación concordancia de Lin (CCC) de 0.894 que determina una fuerza de concordancia de grado pobre, con exactitud de 0.944, precisión de 0.948 y sesgo de 6.43%.

TABLA N° 06

CONCORDANCIA DE LA MEDICIÓN ENZIMÁTICA DIRECTA DE COLESTEROL – LDL VERSUS EL VALOR ESTIMADO, CUANDO LA CONCENTRACIÓN DE TRIGLICÉRIDOS ESTÁ ENTRE 301 - 400 mg/dL, EN PACIENTES ATENDIDOS EN EL HOSPITAL III DANIEL ALCIDES CARRIÓN DE ESSALUD – TACNA, 2020

LDL – COLESTEROL (N = 339)	Media ± DS (mg/dL)	Sesgo (%)	CCC (IC 95%)	Cb (exactitud)	r (precisión)	p-valor
Medición enzimática directa	121.23 ± 39.06	-	-	-	-	-
Fórmula de Friedewald	128.48 ± 49.02	2.76%	0.894 (0.874 - 0.911)	0.962	0.929	0.00
Fórmula de Martin / Hopkins	145.54 ± 44.15	18.83%	0.788 (0.754 - 0.817)	0.848	0.929	0.00
Fórmula de Córdova y de Córdova	147.73 ± 36.76	21.79%	0.739 (0.700 - 0.773)	0.802	0.921	0.00
Fórmula de regresión múltiple	142.57 ± 47.69	15.45%	0.813 (0.782 - 0.840)	0.875	0.929	0.00

Fuente: elaboración propia.

TABLA N° 06, cuando se estratifica el nivel de triglicéridos entre 301 y 400 mg/dL, la fórmula de estimación de LDL-C que mostró mejor concordancia con la medición directa enzimática de LDL-C (Gold estándar), fue la fórmula de Friedewald, con un coeficiente de correlación concordancia de Lin (CCC) de 0.894 que determina una fuerza de concordancia de grado pobre, con exactitud de 0.962, precisión de 0.929 y sesgo de 2.76%.

TABLA N° 07

CONCORDANCIA DE LA MEDICIÓN ENZIMÁTICA DIRECTA DE COLESTEROL – LDL VERSUS EL VALOR ESTIMADO, CUANDO LA CONCENTRACIÓN DE TRIGLICÉRIDOS ES > 400 mg/dL, EN PACIENTES ATENDIDOS EN EL HOSPITAL III DANIEL ALCIDES CARRIÓN DE ESSALUD – TACNA, 2020

LDL – COLESTEROL (N = 204)	Media ± DS (mg/dL)	Sesgo (%)	CCC (IC 95%)	Cb (exactitud)	r (precisión)	p-valor
Medición enzimática directa	116.68 ± 51.80	-	-	-	-	-
Fórmula de Friedewald	103.84 ± 59.94	17.23%	0.741 (0.675 - 0.795)	0.964	0.768	0.00
Fórmula de Martin / Hopkins	140.08 ± 51.43	20.73%	0.737 (0.675 - 0.789)	0.906	0.813	0.00
Fórmula de Córdova y de Córdova	163.38 ± 42.97	38.12%	0.539 (0.472 - 0.601)	0.662	0.814	0.00
Fórmula de regresión múltiple	126.47 ± 56.22	2.06%	0.784 (0.727 - 0.831)	0.981	0.800	0.00

Fuente: elaboración propia.

TABLA N° 07, cuando se estratifica el nivel de triglicéridos en mayor a 400 mg/dL, la fórmula de estimación de LDL-C que mostró mejor concordancia con la medición directa enzimática de LDL-C (Gold estándar), fue la fórmula de regresión múltiple, con un coeficiente de correlación concordancia de Lin (CCC) de 0.784 que determina una fuerza de concordancia de grado pobre, con exactitud de 0.981 y sesgo de 2.06%.

GRÁFICO N° 01

LDL – COLESTEROL OBTENIDO POR MEDICIÓN ENZIMÁTICA DIRECTA Y VALOR ESTIMADO, EN PACIENTES DEL HOSPITAL III DANIEL ALCIDES CARRIÓN DE ESSALUD – TACNA, 2020

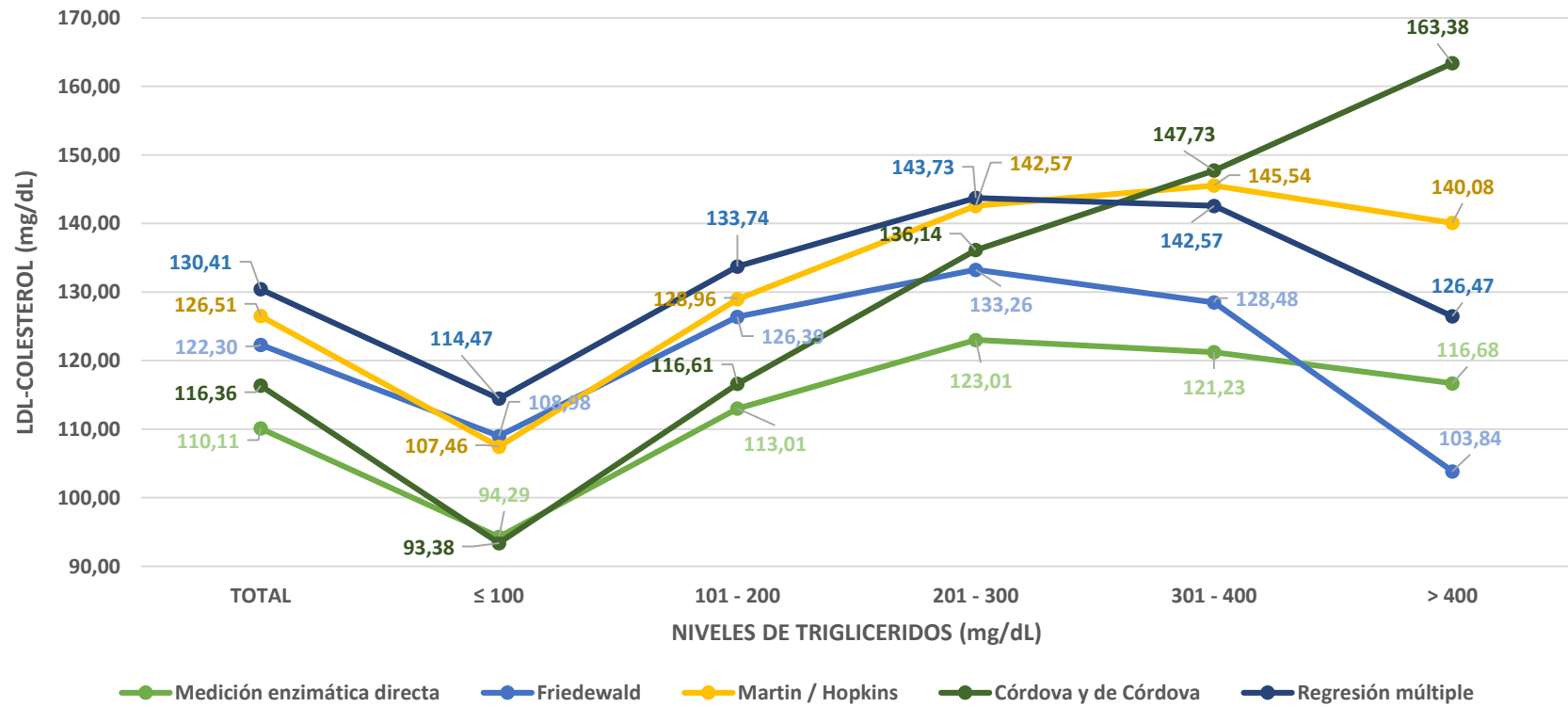


Gráfico N° 01, en el total de la muestra, la media de los valores de LDLc medido por el método enzimático directo y estimado por la fórmula de Friedewald, Martin/Hopkins, Córdova y regresión múltiple fue 110.11 mg/dL, 122.3 mg/dL, 126.51 mg/dL, 116.36 mg/dL y 130.41 mg/dL, respectivamente, en este contexto es la fórmula de Córdova quien mejor concordancia muestra.

Cuando observamos la concordancia según la estratificación del nivel sérico de triglicéridos, notamos que es la fórmula de Córdova quien mejor concordancia tiene cuando el nivel de triglicéridos es < 200 mg/dL, asimismo, cuando el nivel de triglicéridos está entre 201 y 400 mg/dL es la fórmula de Friedewald quien mejor concordancia muestra, finalmente, cuando el nivel de triglicéridos es $>$ a 400 mg/dL, es la fórmula de regresión múltiple la que muestra mejor grado de concordancia.

DISCUSIÓN

El colesterol sérico es uno de los analitos más estudiados, especialmente LDLc, pues se considera el mejor predictor de enfermedades cardiovasculares y coronarias. La prueba Gold estándar para el dosaje de LDLc es la prueba enzimática directa, dicho procedimiento analítico de cuantificación resulta costoso y está sujeto a muchas variabilidades biológicas y pre analíticas, lo que supone un retraso en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento del paciente, por ello, teniendo en cuenta la importancia clínica del LDLc.

Los laboratorios clínicos estiman indirectamente la concentración del LDLc mediante el uso de la fórmula introducida por Friedewald en el año 1972, la aplicación de esta fórmula sólo es válida mientras la concentración de triglicéridos no exceda de 400 mg/dL, el bajo costo y sencillez de cálculo han masificado el uso clínico de esta fórmula, no obstante, en los últimos años, algunos autores han comunicado diferentes grados de inexactitud y limitaciones de su uso.

A partir de los hallazgos encontrados en el presente estudio, realizado en el Hospital III Daniel Alcides Carrión, EsSalud Tacna 2020, la fórmula que mostró mejor concordancia con la medición enzimática directa de LDLc (Gold estándar), fue la fórmula de Córdova y de Córdova con el estadístico coeficiente de correlación concordancia de Lin (CCC) de 0.904, que determina una fuerza de concordancia de grado moderado, con la exactitud más alta cercana a la unidad (0.984) y el menor sesgo (5.84%), a diferencia del estudio de Pradhan, S. et al. quien concluye una mejor concordancia con Friedewald, de la misma manera sucede con el estudio de Wadhwa, N. et al. quien concluye que la mejor correlación se da con Vujovic; asimismo, Singh, G. et al. hallaron que un modelo ML de estimación de LDLc tiene una mejor correlación con el LDLc directo que la fórmula de Friedewald o la ecuación de Martin-Hopkins; Karakett – Hamade, V. et al. encuentra un índice ICC menor a 0.9 en Córdova; sin embargo, estudios como el de Piani, F. et al. y Karkhaneh, A. et al. encontraron mejor concordancia con respecto a la medición directa de LDLc.

Los resultados hallados muestran variabilidad por tanto no son concluyentes, podríamos indicar que las fórmulas de cálculo de LDLc y su aplicación deberían considerarse en función de su población y características laboratoriales específicas. Siguiendo con la observación de los resultados, cuando se estratifica el nivel de triglicéridos (≤ 100 mg/dL), la fórmula de estimación de LDL-C que mostró mejor concordancia con la medición directa enzimática de LDL-C (Gold estándar), fue la fórmula de Córdoba y de Córdoba, con un coeficiente de correlación concordancia de Lin (CCC) de 0.964 que determina una fuerza de concordancia de grado sustancial, con exactitud de 0.994, precisión de 0.97 y el menor sesgo (0.09%), de la misma manera cuando se estratificó el nivel de triglicéridos entre 101 y 200 mg/dl en nuestro estudio, la fórmula que mostró mejor concordancia respecto a la medición enzimática directa de LDL-C, fue la fórmula de Córdoba y de Córdoba con un coeficiente de correlación concordancia de Lin (CCC) de 0.956 que determina una fuerza de concordancia de grado sustancial, con exactitud de 0.992 y el menor sesgo (3.91%), éstos resultados indican que es la fórmula de Córdoba quien mejor concordancia tiene cuando el nivel de triglicéridos es <200 mg/dl, lo cual contrasta con los resultados de Pradhan, S. et al. donde se concluye que es la fórmula de Friedewald quien menor diferencia muestra con respecto a Córdoba; sin embargo el estudio de Karkhaneh, A. et al. y Pradhan, S. et al. muestra resultados con similitud a los encontrados por nuestro estudio donde Córdoba mostró mejor correlación.

Según nuestras características laboratoriales específicas, es la fórmula de Córdoba quien mejor concordancia muestra cuando el nivel de triglicéridos es menor a 200 mg/dL.

Cuando se estratifica el nivel de triglicéridos entre 201 y 300 mg/dL, la fórmula de estimación de LDL-C que mostró mejor concordancia con la medición directa enzimática de LDL-C (Gold estándar), fue la fórmula de Friedewald, con un coeficiente de correlación concordancia de Lin (CCC) de 0.894 que determina una fuerza de concordancia de grado pobre, con exactitud de 0.944, precisión de 0.948 y sesgo de 6.43%. Asimismo, la investigación realizada por Choukem S, et al, dónde el objetivo planteado fue evaluar la validez de la fórmula de Friedewald

frente a LDLc medido directamente, en una población de África subsahariana, señala que la fórmula de Friedewald es técnicamente precisa, pero tiene una precisión clínica modesta, lo cual concuerda con nuestros resultados, donde si bien Friedewald muestra mejor concordancia, esta es de grado pobre; también mostró similitud el estudio de Pradhan, S. et al. donde Friedewald mostró mejor correlación estadística cuando los triglicéridos es mayor a 200 mg/dL y menor a 400 mg/dL.

En nuestro estudio cuándo se estratificó el nivel de triglicéridos entre 301 y 400 mg/dL, la fórmula de estimación de LDL-C que mostró mejor concordancia con la medición directa enzimática de LDL-C (Gold estándar), fue la fórmula de Friedewald, con un coeficiente de correlación concordancia de Lin (CCC) de 0.894 que determina una fuerza de concordancia de grado pobre, con exactitud de 0.962, precisión de 0.929 y sesgo de 2.76%, de igual forma Pradhan, S. et al. dónde Friedewald muestra mejor concordancia.

Con respecto al nivel de triglicéridos mayor a 400 mg/dL, la fórmula de estimación de LDL-C que mostró mejor concordancia con la medición directa enzimática de LDL-C (Gold estándar), fue la fórmula de regresión múltiple, con un coeficiente de correlación concordancia de Lin (CCC) de 0.784 que determina una fuerza de concordancia de grado pobre, con exactitud de 0.981 y sesgo de 2.06%, lo que guarda relación con el estudio realizado en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins (Lima, Perú), dónde se trabajó con 4 644 resultados de LDLc evaluados en el laboratorio central de bioquímica, donde señalan que cuándo la concentración de triglicéridos es ≥ 401 mg / dL, la ecuación que muestra un mejor desempeño en la estimación de LDLc es la ecuación de regresión múltiple, por lo que los autores concluyen ,que incluso a concentraciones elevadas de triglicéridos, el error analítico de la ecuación de regresión múltiple es muy bajo y muestra buena concordancia con el método directo.

CONCLUSIONES

- La mejor fuerza de concordancia estadística se observa en la fórmula de Córdoba y de Córdoba con respecto a la medición enzimática de LDL-C, el cual es de grado moderado (0.904) y sesgo de 5.84%.
- En la estratificación del nivel de triglicéridos de ≤ 100 mg/dL, es la fórmula de Córdoba y de Córdoba quien mostró mayor concordancia estadística (0.964), el cual determina una fuerza de grado sustancial y sesgo de 0.09%.
- Cuando el nivel de triglicéridos está entre 101 y 200 mg/dL, es la fórmula de Córdoba y de Córdoba quien mejor concordancia estadística mostró con un coeficiente de 0.956, el cual determina una fuerza de grado sustancial y sesgo de 3.91%.
- En la estratificación del nivel de triglicéridos entre 201 y 300 mg/dL, es la fórmula de Friedewald quien mostró mayor concordancia estadística (0.894), el cual determina una fuerza de grado pobre y sesgo de 6.43%.
- Cuando el nivel de triglicéridos está entre 301 y 400 mg/dL, es la fórmula de Friedewald quien mejor concordancia estadística mostró con un coeficiente de 0.894, el cual determina una fuerza de grado pobre y sesgo de 2.76%.
- En la estratificación del nivel de triglicéridos > 400 mg/dL, es la fórmula de regresión múltiple quien mostró mayor concordancia estadística (0.784), el cual determina una fuerza de grado pobre y sesgo de 2.06%.

RECOMENDACIONES

- Los resultados obtenidos en este trabajo son válidos para la población analizada, se recomienda establecer el desempeño analítico de estas fórmulas en otras poblaciones, investigar su fiabilidad mediante la comparación con otras ecuaciones, así como también la evaluación de la importancia clínica en patologías como diabetes, insuficiencia renal, hepatopatías, entre otras.
- Respecto a nuestros resultados obtenidos, se recomienda no usar de forma indiscriminada, ni en todas las condiciones analíticas la fórmula de Friedewald, pues se evidencia que cuándo se estratifica el nivel de triglicéridos existe una ecuación adecuada para cada nivel.
- Se recomienda a los diversos laboratorios de análisis clínicos de nuestra ciudad, colocar el método empleado para la determinación de LDL-c, en los resultados emitidos, con la finalidad de una mejor interpretación clínica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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*. Junio de 1972; 18(6):499-502.
2. Gondres Legró KM, Calá Fernández J, Romero García LI, Paez Candelaria Y, Rodríguez Borgesç S. Valores de colesterol LDL en una población adulta de referencia. *MEDISAN* [Internet]. Mayo de 2016 [citado 18 de abril de 2021]; 20(5):630-7. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1029-30192016000500006&lng=es&nrm=iso&tlng=es
3. Nuevo Cálculo Del Colesterol Podría Evitar el Ayuno Previo a la Prueba [Internet]. Johns Hopkins Medicine International. 2018 [citado 13 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.hopkinsmedicine.org/international/espanol/news-releases/nuevo-clculo-del-colesterol-podra-evitar-el-ayuno-previo-a-la-prueba>
4. Saldaña Orejón IM, Benites Ricra MA, Chipana Huallpa 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*. Enero de 2017;78(1):41-8.
5. Singh G, et al. Comparing a novel machine learning method to the Friedewald formula and Martin-Hopkins equation for low-density lipoprotein estimation. *PloS One*. 2020; 15(9):e0239934.
6. Querales M, Domínguez MI, Rojas S. Estimación del colesterol LDL a través de la ecuación brasilera: comparación con otras metodologías. *Rev Mex Patol Clínica Med Lab* [Internet]. 25 de mayo de 2015 [citado 18 de abril de 2021]; 62(2):91-6. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=58171>
7. Sampson M, Ling C, Sun Q, Harb R, Ashmaig M, Warnick R, et al. A New Equation for Calculation of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients With Normolipidemia and/or Hypertriglyceridemia. *JAMA Cardiol*. 1 de mayo de 2020; 5(5):540-8.
8. Rizos CV, Florentin M, Skoumas I, Tziomalos K, Rallidis L, Kotsis V, et al. Achieving low-density lipoprotein cholesterol targets as assessed by different methods in patients with familial hypercholesterolemia: an analysis from the HELLAS-FH registry. *Lipids Health Dis*. 28 de mayo de 2020; 19(1):114.
9. Rasouli M, Mokhtari H. Calculation of LDL-Cholesterol vs. Direct Homogenous Assay. *J Clin Lab Anal*. Mayo de 2017; 31(3).

10. Mendes de Cordova CM, de Santa Helena ET, Galgowski C, Figueira VH, Setter GB, Markus MRP, et al. Evaluation of a new equation for LDL-c estimation and prediction of death by cardiovascular related events in a German population-based study cohort. *Scand J Clin Lab Invest*. Mayo de 2018; 78(3):187-96.
11. Choukem S-P, Manases T, Nda-Mefoo J-P, Dimala CA, Mboue-Djieka Y, Sobngwi E, et al. Validation of the Friedewald formula for the estimation of low density lipoprotein cholesterol in a sub-Saharan African population. *Clin Biochem*. Marzo de 2018; 53:25-30.
12. Lee J, Jang S, Jeong H, Ryu O-H. Validation of the Friedewald formula for estimating low density lipoprotein cholesterol: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey, 2009 to 2011. *Korean J Intern Med*. Enero de 2020; 35(1):150-9.
13. Benavides P, Daniel E. Validación del cálculo de ldl con la fórmula de friedewald en comparación con el método enzimático en pacientes del hospital militar durante el período junio-julio 2017. 2018 [citado 1 de abril de 2021]; Disponible en: <http://www.dspace.uce.edu.ec/handle/25000/16706>
14. Saldaña Orejón IM, Benítez Ricra MÁ. Medición directa versus el valor estimado del colesterol de LDL por las ecuaciones de Friedewald, Friedewald modificada y de regresión. *Acta Bioquím Clín Latinoam*. 2020; 267-77.
15. Orejón IMS, Ricra MÁB. Medición directa versus el valor estimado del colesterol de LDL por las ecuaciones de Friedewald, Friedewald modificada y de regresión. *Acta Bioquímica Clínica Latinoam*. 54(3):267-77.
16. Aguilar Vásquez EA, Benítez Alvarado WM, Pineda Alfaro EA. Perfil lipídico en usuarios hipertensos que asisten a control en el Hospital Nacional de la Unión, año 2017 [Internet] [bachelor]. Universidad de El Salvador; 2017 [citado 13 de abril de 2021]. Disponible en: <http://opac.fmoues.edu.sv/infolib/tesis/50108377.pdf>
17. Nanda SK, Bharathy M, Dinakaran A, Ray L, Ravichandran K. Correlation of Friedewald's calculated low-density lipoprotein cholesterol levels with direct low-density lipoprotein cholesterol levels in a tertiary care hospital. *Int J Appl Basic Med Res* [Internet]. 1 de enero de 2017 [citado 13 de abril de 2021]; 7(1):57. Disponible en: <https://www.ijabmr.org/article.asp?issn=2229-516X;year=2017;volume=7;issue=1;spage=57;epage=62;aulast=Nanda;type=0>
18. García J, et al. Comparación de las fórmulas de MARTIN-HOPKINS y de FRIEDEWALD para la estimación de LDL colesterol respecto a la medición por método directo en pacientes del hospital Cordova. *Colegio de Bioquímicos*

de la Provincia de Córdoba [Internet]. Disponible en: <https://cobico.com.ar/wp-content/archivos/2019/11/martin-hopkins.pdf>

19. Querales M, et al. Estimación del colesterol LDL a través de la ecuación brasilera: comparación con otras metodologías. *Rev Latinoam Patol Clin Med Lab.* 2015; 91-6.
20. Eblen-Zajjur A, Eblen-Zajjur M. Cálculo de la concentración de colesterol de la lipoproteína de baja densidad: análisis de regresión versus fórmula de Friedewald. *Rev Médica Chile.* Noviembre de 2001; 129(11):1263-70.
21. Pradhan S, Gautam K, Pyakurel D. Comparison of calculated LDL-cholesterol using the Friedewald formula and de Cordova formula with a directly measured LDL-cholesterol in Nepalese population. *Pract Lab Med.* Mayo de 2020; 20:e00165.
22. Wadhwa N, Krishnaswamy R. Comparison of LDL-Cholesterol Estimate using Various Formulae with Directly Measured LDL-Cholesterol in Indian Population. *J Clin Diagn Res JCDR.* Diciembre de 2016; 10(12):BC11-3.
23. Karkhaneh A, Bagherieh M, Sadeghi S, Kheirollahi A. Evaluation of eight formulas for LDL-C estimation in Iranian subjects with different metabolic health statuses. *Lipids Health Dis.* 28 de diciembre de 2019; 18(1):231.
24. Piani F, Cicero AFG, Ventura F, Dormi A, Fogacci F, Patrono D, et al. Evaluation of twelve formulas for LDL-C estimation in a large, blinded, random Italian population. *Int J Cardiol.* 1 de mayo de 2021; 330:221-7.
25. Barakett-Hamade V, Ghayad JP, Mchantaf G, Sleilaty G. Is Machine Learning-derived Low-Density Lipoprotein Cholesterol estimation more reliable than standard closed form equations? Insights from a laboratory database by comparison with a direct homogeneous assay. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem.* Agosto de 2021; 519:220-6.
26. Orejón IMS, Ricra MAB. Concordancia entre la medición directa y el valor estimado de colesterol de LDL en pacientes ambulatorios. *Acta Bioquím Clín Latinoam.* : 10.
27. Saldaña Orejón IM. Concordancia entre la medición directa y el valor estimado de colesterol de LDL en pacientes ambulatorios. 2018; Disponible en: https://alicia.concytec.gob.pe/vufind/Record/ESSA_b31515270c124c5bc9cab9097e5e7252
28. Meza Merino FV, Puse Adanaque JC. Correlación entre el índice de masa corporal con el colesterol y los triglicéridos en alumnos ingresantes a una Universidad Estatal. Lima, 2015. Univ Priv Norbert Wien - Wien [Internet].

- 2017 [citado 13 de abril de 2021]; Disponible en: <http://repositorio.uwiener.edu.pe/handle/123456789/521>
29. Puga GH, Maldonado KDL, Galindo MR, Piña JRM, Mares DM. Lipoproteínas de alta densidad y riesgo cardiovascular. Rev Educ Bioquímica [Internet]. 31 de enero de 2020 [citado 13 de abril de 2021]; 38(4):93-9. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenI.cgi?IDARTICULO=91163>
 30. Carvajal C. Lipoproteínas: metabolismo y lipoproteínas aterogénicas. Med Leg Costa Rica [Internet]. Diciembre de 2014 [citado 30 de noviembre de 2021]; 31(2):88-94. Disponible en: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1409-00152014000200010&lng=en&nrm=iso&tlng=es
 31. Suárez R, Jazmin J. Intervalos de referencia biológicos para colesterol, HDL colesterol y LDL colesterol en población adulta joven. Laboratorio José Darío Moral. Guayaquil- Ecuador. 2017-2018. 2018 [citado 13 de abril de 2021]; Disponible en: <http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redug/34638>
 32. Singh G, Hussain Y, Xu Z, Sholle E, Michalak K, Dolan K, et al. Comparing a novel machine learning method to the Friedewald formula and Martin-Hopkins equation for low-density lipoprotein estimation. PloS One. 2020; 15(9):e0239934.
 33. Biosystems España. Enzimas y otros productos de sustratos, enzimas y electrolitos en bioquímica para diagnóstico clínico. [Citado 2 de mayo de 2021]; Disponible en: <https://es.biosystems.es/productos/diagn%20cl%20adnico/bioqu%20admica/sustratos,%20enzimas%20y%20electrolitos/enzimas>
 34. reactivos en coagulación para diagnóstico clínico | Biosystems España [Internet]. [Citado 16 de junio de 2021]. Disponible en: <https://es.biosystems.es/productos/diagn%20cl%20adnico/coagulaci%20n/reactivos>
 35. Supo DJ, Zacarías MH. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA: Para las Ciencias de la Salud y las Ciencias Sociales. 2020. 352 p.

ANEXO 02

ANEXO 2: Carta de aceptación para la realización de la investigación

DR. PAULO CESAR GORDILLO MAYDANA
Gerente de la Red Asistencial Tacna

De mi consideración:

La Jefa del Servicio de Patología Clínica y Anatomía Patológica del Hospital III Daniel Alcides Carrión de la Red Asistencial Tacna, donde se ejecutara el estudio titulado **"Concordancia de la medición enzimática directa de Colesterol – LDL versus el valor estimado por las ecuaciones de Martin, Córdova, Regresión múltiple y Friedewald, en pacientes atendidos en el Hospital III Daniel Alcides Carrión de Essalud - Tacna, 2019- 2020"**, cuyo investigador principal es la Bach. T.M. Carolina Yeraldine Lovera Salas, tiene el agrado de dirigirse a usted para manifestarle mi visto bueno para que el proyecto señalado se ejecute en el Área de Bioquímica Clínica del Servicio de Patología Clínica.

Este proyecto deberá contar además con la evaluación del Comité Institucional de Ética en Investigación y la aprobación correspondiente por su despacho antes de su ejecución.

Sin otro particular, quedo de Usted.

Atentamente



Dra. Guilielma Fuentes Aliaga
JEFE DE SERVICIO DE PATOLOGIA CLINICA Y ANATOMIA PATOLOGICA
RUC: 40715 RNE: 035013

Jefa del Servicio de Patología Clínica
y Anatomía Patológica

ANEXO 03


**BICENTENARIO
PERU 2021**


EsSalud

"Año del Bicentenario del Perú: 200 años de Independencia"

NOTA N° 027 -CEI-GRATA-EsSalud-2021

Tacna, 24 de noviembre del 2021

Dra. Giuliana Fuentes Aliaga
Jefe de Servicio Patología Clínica y Anatomía Patológica
Hospital III Daniel Alcides Carrión
Red Asistencial Tacna

ESSALUD
 Red Asistencial Tacna
HOSPITAL III DANIEL ALCIDES CARRIÓN
 Servicio de Patología Clínica V.A.P.

25 NOV 2021

N° Reg Hora: 10:00
 Recibido por
 La recepción no es señal de Conformidad

Asunto: "CONCORDANCIA DE LA MEDICIÓN ENZIMÁTICA DIRECTA DE COLESTEROL - LDL VERSUS EL VALOR ESTIMADO POR LAS ECUACIONES DE MARTIN, CORDOVA, REGRESIÓN MÚLTIPLE Y FRIEDEWALD, EN PACIENTES ATENDIDOS EN EL HOSPITAL III DANIEL ALCIDES CARRIÓN DE ESSALUD - TACNA, 2019- 2020"

Ref: Directiva N° 025-GG-ESSALUD-2008
Directiva N° 04 - IETSI - ESSALUD - 2016
Resolución N° 027-IETSI-ESSALUD-2016
Formato N° 01: Evaluación de Proyectos de Investigación

Es muy grato dirigirme a usted para saludarlo y a la vez manifestarle que con relación al documento de referencia el Comité de ética e investigación de la Red Asistencial Tacna, luego de la revisión, ha considerado la autorización del Proyecto de Investigación del asunto de la referencia.

En tal sentido, solicito a usted brindarle las facilidades a la investigadora CAROLINA LOVERA SALAS, a fin de que cumpla con el acopio de información del área correspondiente a dicha labor, así como garantice el envío de las conclusiones de dicha investigación a este Comité.

Cabe mencionar que esta evaluación está sujeta a las disposiciones contenidas en la normativa vigente de la Institución para investigación en Essalud (Directiva N° 025-GG-ESSALUD-2008, Directiva N° 04 - IETSI - ESSALUD - 2016, Resolución N° 027-IETSI-ESSALUD-2016)

Sin otro particular, agradezco la atención a la presente.

Atentamente,



MHZerr
c.c archivo
adj. lo indicado

Carretera a Calana Km 5.5
 Tacna - Perú
Tel.: (052) 580280

www.essalud.gob.pe