

Evaluación de un método directo para la cuantificación de colesterol de LDL

G.D. García Aguilar, R. Martín Alfaro, M. Navarro Romero, A. Cabrera Argany, L. Quintana Hidalgo, J.A. Aguilar Doreste

Resumen

Objetivo: Evaluar un nuevo método homogéneo de Roche Diagnostics para la determinación directa del colesterol de LDL (cLDL).

Métodos: Se analizaron 255 muestras de suero, normo y dislipémicas, mediante el método directo (cLDL-Plus), comparándolas con el de beta-cuantificación modificado (cLDL-Ultra).

Resultados: El método directo, con una imprecisión e inexactitud $<1,6\%$ y un error total $<4,5\%$, se ajusta satisfactoriamente a los requisitos recomendados por el Programa Nacional de Educación en Colesterol (NCEP) de los Estados Unidos en cuanto a precisión ($<4\%$), error sistemático ($<4\%$) y error total $<12\%$. Además, tiene una excelente correlación con el de beta-cuantificación y una pendiente de la recta de regresión próxima a uno. Sin embargo, en los pacientes con hiperlipoproteinemia tipo III el colesterol LDL fue sobreestimado en aproximadamente un 30%. La fiabilidad de la fórmula de Friedewald (cLDL-FF) disminuyó considerablemente con el incremento de las concentraciones de triglicéridos (TG).

Conclusiones: El nuevo método evaluado constituye una razonable alternativa al método de referencia, pudiendo ser utilizado de forma rutinaria para el diagnóstico y seguimiento de pacientes con triglicéridos $>2,26$ mmol/L (200 mg/dL). En estos pacientes, la fórmula de Friedewald infraestima el riesgo cardiovascular y la necesidad de intervención con fármacos.

Palabras clave: Lipoproteína, colesterol de LDL, método directo, hipertrigliceridemia

Summary. Evaluation of a direct method for the measurement of LDL-cholesterol

Objective: The aim of the present study was to evaluate a new homogeneous method for direct measurement of LDL-cholesterol (Roche Diagnostics).

Methods: 255 fresh serum samples obtained from normo and dyslipemic patients were analysed using the direct method (cLDL-Plus) and compared with modified beta-quantification (cLDL-Ultra).

Results: The direct method showed an inaccuracy and imprecision $<1.6\%$ and total error $<4.5\%$. These values are clearly within the National Cholesterol Education Program requirements for precision ($CV<4\%$), accuracy ($bias<4\%$) and total error ($<12\%$). Moreover, the method correlates highly with the beta-quantification and has a regression slope near 1. However, in patients with type III hyperlipoproteinemia this method has a 30% mean positive bias. The reliability of the Friedewald calculation decreases considerably with increasing triglyceride concentration.

Conclusions: The new direct method evaluated can be a reasonable alternative to the reference method for the diagnosis and follow-up of patients with triglyceride concentrations >2.26 mmol/L (200 mg/dL). In these patients, Friedewald calculation underestimates cardiovascular risk and the need for drug intervention.

Key words: Lipoproteins, LDL cholesterol, direct method, hypertriglyceridemia

INTRODUCCIÓN

La asociación entre el incremento de las concentraciones del colesterol de LDL (cLDL) y el incremento del riesgo cardiovascular y cardiopatía isquémica está bien documentada mediante estudios epidemiológicos (1) y de intervención (2,3). Por otra parte, el cLDL es mejor predictor de la enfermedad cardiovascular y coronaria que el colesterol total (CT) (4) y la reducción de eventos coronarios que se obtiene en los estudios de intervención sobre el cLDL es proporcional a su reducción (5). Por todo ello, la mayoría de las sociedades científicas recomiendan las concentraciones de cLDL como el principal criterio para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes con hiperlipemias (6,7).

Dada la importancia clínica del cLDL, los laboratorios clínicos deberían disponer de métodos sencillos, fiables y estandarizados para su medida rutinaria. El método de beta-cuan-

ficación considerado como de referencia precisa de una ultracentrifugación y de una metodología laboriosa que consume mucho tiempo y requiere personal entrenado. Por esta razón, la mayoría de los laboratorios clínicos estiman la concentración del cLDL mediante la fórmula de Friedewald (8), que precisa de las concentraciones del CT, del colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y de la de los triglicéridos (TG), con una imprecisión analítica elevada que acumula la de la suma de estas tres determinaciones (9). No obstante, esta estimación se correlaciona bien con los métodos de beta-cuantificación aunque con ciertas limitaciones, no debiendo ser aplicada cuando las concentraciones de TG sean superiores a 4,52 mmol/L (400 mg/dL) o en pacientes con disbetilipoproteinemia (8). Además, diversos estudios demuestran la inexactitud de esta estimación para concentraciones de TG moderadamente aumentadas, entre 2,26 y 4,52 mmol/L (200-400 mg/dL) (10), o en ciertas patologías como diabetes (11), insuficiencia renal (12) o hepatopatías (13).

En los últimos años se han descrito diversos métodos homogéneos totalmente automatizados para la determinación direc-

Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario de Gran Canaria «Dr. Negrín». Las Palmas de Gran Canaria.

ta del cLDL, siendo los resultados obtenidos con ellos insatisfactorios debido al elevado porcentaje de pacientes hiperlipémicos clasificados incorrectamente (14,15). Sin embargo, recientemente se ha desarrollado una nueva generación de métodos homogéneos para la determinación del cLDL, que parece aportar notables ventajas con respecto a los métodos anteriores y especialmente sobre el estimado con la fórmula de Friedewald (cLDL-FF) (16).

El objetivo del presente estudio es evaluar el método directo homogéneo para la determinación del cLDL, LDLC Plus de Roche Diagnostics, en muestras normo e hiperlipémicas, comparando los resultados con el método de referencia de beta-cuantificación por ultracentrifugación, y comprobar las ventajas que presenta con respecto a la fórmula de Friedewald.

MATERIAL Y MÉTODOS

Procedimientos analíticos

La concentración de CT se determinó en suero mediante el método enzimático CHOD-PAP (cat. no. 1491458; Roche Diagnostics), la concentración de TG con el de la lipasa/GPO/PAP (cat. no.1730711; Roche Diagnostics), la concentración de cHDL por un método directo que emplea enzimas modificadas con polietilenglicol y sulfato de dextrano (cat. no. 3045935; Roche Diagnostics) (17), siguiendo las recomendaciones realizadas por el fabricante en un analizador Hitachi 917.

La concentración de cLDL se midió mediante los métodos directo cLDL-Plus, fórmula de Friedewald y beta-cuantificación.

a) Método directo: El cLDL-Plus (cat. no. 3038777; Roche Diagnostics) se realizó de acuerdo con las especificaciones recomendadas por el fabricante en un analizador Hitachi 917. Consta de 2 reactivos y se basa en el enmascaramiento de los quilomicrones y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) por los sulfatos de α -ciclodextrina y de dextrano en presencia de iones Mg^{2+} contenidos en el primer reactivo, siendo los complejos formados insensibles a la acción de las enzimas contenidas en el segundo reactivo, que contiene un detergente que forma unas micelas con las HDL, quilomicrones y VLDL, con el fin de inhibir su reactividad con las enzimas colesterol esterasa y colesterol oxidasa. Sólo el cLDL es susceptible de reaccionar en presencia de peroxidasa. El peróxido de hidrógeno generado reacciona con la 4-aminoantipirina y la dime-tioxianilina para formar un compuesto en el que la intensidad de su coloración medida a 585 nm es directamente proporcional a su concentración en colesterol (16,18).

b) Fórmula de Friedewald. El cLDL-FF fue estimado mediante la siguiente ecuación (8):

$$cLDL \text{ (mmol/L)} = CT \text{ (mmol/L)} - cHDL \text{ (mmol/L)} - TG/2,19 \text{ (mmol/L)}$$

$$cLDL \text{ (mg/dL)} = CT \text{ (mg/dL)} - cHDL \text{ (mg/dL)} - TG/5 \text{ (mg/dL)}$$

c) Beta-cuantificación por ultracentrifugación. Para la determinación del cLDL-Ultra; se añadió a 1,5 mL de muestra de suero, 1,5 mL de una solución de densidad 1.006 kg/L y se centrifugó en una ultracentrífuga Beckman TL-100 a 541.000 g durante 2,5 horas a 6 °C, utilizando un rotor de ángulo fijo TLA 100.3 y tubos de policarbonato de 13 × 51 mm (Beckman Instruments, Inc). Tras la centrifugación se separó 1,5 mL del sobrenadante que contenía a las lipoproteínas ricas en TG, determinándose su contenido en CT (cVLDL). La concentra-

ción del cHDL se determinó en el infranadante que contiene a la LDL y HDL y la concentración del cLDL fue calculada substrayendo el cHDL del CT determinado en esta subfracción (19).

Pacientes

Las muestras de sangre procedían de 255 pacientes, del Área Sanitaria del Hospital Universitario de Gran Canaria «Dr. Negrín», con edades comprendidas entre 19-70 años y con un ayuno de 8-12 horas, fueron recogidas en tubos sin anticoagulante, mediante sistema de vacío (Vacutainer; Becton Dickinson and Co). Posteriormente se centrifugaron a 2.000 g durante 15 minutos y se conservaron a 4 °C, como máximo 5 días, para proceder a su análisis. Tres de las muestras fueron evaluadas separadamente por presentar hiperlipemia tipo III (disbetalipoproteinemia hiperlipémica).

Para la comparación de los métodos, las 252 muestras se clasificaron en cuatro subgrupos según las concentraciones de CT y TG: normolipemia (CT \leq 5,69; TG \leq 2,26 mmol/L; n=40) (CT \leq 220, TG \leq 200 mg/dL), hipercolesterolemia (CT $>$ 5,69; TG \leq 2,26 mmol/L; n=54) (CT $>$ 220, TG \leq 200 mg/dL), hiperlipemia mixta (CT $>$ 5,69; TG $>$ 2,26 mmol/L; n=93) (CT $>$ 220, TG $>$ 200 mg/dL) e hipertrigliceridemia (CT \leq 5,69; TG $>$ 2,26 mmol/L; n=60) (CT \leq 220, TG $>$ 200 mg/dL). En la tabla I se expone un resumen de las concentraciones de los lípidos y lipoproteínas de los subgrupos estudiados.

Estudio de la calidad analítica

Para el estudio de la calidad analítica del método directo cLDL-Plus se obtienen los indicadores de imprecisión, inexactitud y error total para comprobar si se ajustan a los requisitos recomendados por el Programa de Educación Americano en Colesterol (NCEP), imprecisión $\leq \pm 4\%$; inexactitud $\leq \pm 4\%$; error total $\leq \pm 12\%$ (6).

a) Imprecisión. Se calculó el coeficiente de variación analítico (CV) de dos sueros controles comerciales normo e hipercolesterolemico de Roche Diagnostics, Precinorm L y Precipath HDL/LDL-C. En ellos, se midieron las concentraciones de cLDL veinte veces seguidas para obtener la imprecisión intraserial, y durante 10 días seguidos por duplicado para la interserial. El CV total se calculó como la suma de la imprecisión intraserial e interserial.

b) Inexactitud o error sistemático. Se calculó el porcentaje de la diferencia entre la media de cLDL-Plus obtenido y el valor diana considerado como la media de cLDL-Ultra para cada uno de los grupos normo y dislipémicos.

c) Error total (%). Se calculó mediante la fórmula (% inexactitud + 1,96 CV total) para cada uno de los grupos normo y dislipémicos.

Efecto del incremento de los triglicéridos

Se determinó el efecto del incremento de los TG sobre las concentraciones de cLDL calculada por la fórmula de Friedewald y mediante el método directo cLDL-Plus. Para ello, se estratificaron las 252 muestras en 5 subgrupos en función de sus concentraciones de TG: $\leq 1,13$ mmol/L (100 mg/dL) (n=24); 1,14-2,26 mmol/L (101-200 mg/dL) (n=72); 2,27-3,39 mmol/L (201-300 mg/dL) (n=41); 3,40-4,52 mmol/L (301-400 mg/dL) (n=32); $\geq 4,53$ mmol/L (401 mg/dL) (n=83). Se calculó para cada uno de los subgrupos el porcentaje de muestras de cLDL-Plus y cLDL-FF con un error superior al 10% con respecto al cLDL-Ultra considerándolos como discordantes.

Tabla I. Concentraciones de lípidos y lipoproteínas (media + s) de los subgrupos estudiados

n	Normolipemia 41	HiperCT 54	Hip. mixta 97	HiperTG 60
CT	4,68 ± 0,76 (181 ± 29,5)	7,16 ± 0,91 (277 ± 35,1)	7,42 ± 1,23 (287 ± 47,4)	4,94 ± 0,53 (191 ± 20,4)
TG	1,30 ± 0,48 (115 ± 42,2)	1,58 ± 0,39 (140 ± 34,1)	5,42 ± 2,45 (480 ± 216,7)	4,44 ± 1,62 (393 ± 143)
cHDL	1,25 ± 0,31 (49,9 ± 12,4)	1,51 ± 0,34 (60,3 ± 13,4)	1,04 ± 0,26 (41,7 ± 10,5)	0,97 ± 0,22 (38,6 ± 8,8)
cLDL-Ultra	3,04 ± 0,67 (117,4 ± 25,7)	5,15 ± 0,85 (198,9 ± 32,7)	4,35 ± 1,24 (168,1 ± 47,7)	2,50 ± 0,63 (96,4 ± 24,2)
cLDL-Plus	3,00 ± 0,65 (116 ± 25,0)	5,09 ± 0,81 (196,5 ± 31,3)	4,29 ± 1,25 (165,6 ± 48,3)	2,46 ± 0,65 (95,1 ± 25,1)
cLDL-FF	2,79 ± 0,25 (107,9 ± 24,7)	4,88 ± 0,89 (188,5 ± 34,2)	3,84 ± 1,54 (148,4 ± 59,6)	1,90 ± 0,84 (73,5 ± 32,4)

s: Desviación estándar; Unidades en mmol/L, entre paréntesis en mg/dL; cLDL-ultra: Beta-cuantificación por ultracentrifugación; cLDL-Plus: método directo; cLDL-FF: estimado mediante Fórmula de Friedewald.

Estudio en pacientes con hiperlipemia tipo III

A los pacientes con hiperlipemia tipo III, diagnosticados al demostrarse mediante ultracentrifugación que las VLDL están enriquecidas en colesterol, al presentar un cociente cVLDL/TG totales $\geq 0,7$, si las unidades son mmol/L, o $\geq 0,3$ si son mg/dL, en presencia de hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia (20), que demuestra la presencia de un acúmulo de lipoproteínas residuales ricas en TG, se les determinó la concentración de cLDL mediante el método directo cLDL-Plus, calculándose en cada uno de los pacientes el porcentaje de error con respecto al del método de referencia cLDL-Ultra.

Tratamiento estadístico

Todos los datos fueron introducidos en una base de datos Microsoft Excel, calculándose la analítica descriptiva (media, desviación típica, coeficiente de variación) y el porcentaje de valores erróneos con respecto al método de referencia en los diferentes subgrupos establecidos según la concentración de TG.

El método directo cLDL-plus se comparó con el cLDL-Ultra, en las muestras normo y dislipémicas, mediante el procedimiento de regresión no paramétrico de Passing y Bablock (21) con el programa estadístico Medcalc.

RESULTADOS

Estudio de la calidad analítica

En el estudio de la imprecisión intraserial del método directo cLDL-Plus los CV fueron inferiores a 1,36% para los dos niveles estudiados, normo e hipercolesterolémico. En el estudio interserial, los CV fueron inferiores a 1,53% en los dos niveles. En el de la imprecisión total, el CV fue inferior a 2,89% (tabla II).

El error sistemático del método directo fue inferior a -1,5%, en todos los grupos normo y dislipémicos (figura 1).

El error total del método directo fue de 4,1% para el grupo con normolipemia, de 4,2% para el de hipercolesterolemia, de 4,5% para el de hiperlipemia mixta y de 4,4% para el de hipertrigliceridemia.

Estudio del efecto de los triglicéridos

El porcentaje de muestras con error superior al 10% respecto al método de referencia, debido al efecto de los TG, para cada uno de los 5 subgrupos de muestras estratificadas según las concentraciones de TG osciló en el método directo entre un 0% para concentraciones de TG < 1,13 mmol/L (100 mg/dL) a un 5% para concentraciones de TG > 4,53 mmol/L (401 mg/dL). Mediante la fórmula de Friedewald estos porcentajes oscilaron entre un 12,5% y un 63,3% (tabla III).

Tabla II. Imprecisión analítica del método directo cLDL-Plus

	Media	Intraserial s	CV (%)	Media	Interserial s	CV (%)	Total CV (%)
PN-L	2,70 (104,3)	0,037 (1,42)	1,36	2,72 (104,9)	0,041 (1,60)	1,53	2,89
PP HDL/LDL-C	4,70 (181,3)	0,034 (1,32)	0,73	4,68 (180,8)	0,058 (2,25)	1,24	1,97

Unidades en mmol/L, entre paréntesis en mg/dL s: desviación estándar; CV: Coeficiente de variación; PN-L: Precinorm-L, suero no patológico comercial; PP HDL/LDL-C: Precipath HDL/LDL-C, suero patológico comercial.

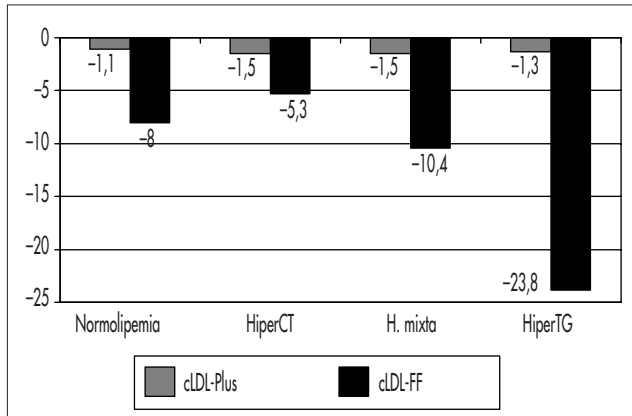


Figura 1 Error sistemático en % de cLDL-Plus y de cLDL-FF vs. cLDL-ultra

Estudio de comparación de métodos

En la tabla IV se muestra el estudio de regresión (Passing & Bablok) entre el método cLDL-Plus de Roche (x) y el de beta-cuantificación (y). Las ecuaciones de la recta de regresión son: en pacientes normolipémicos $y = 0,052 + 1,000 \times \text{mmol/L}$ ($y = 2,000 + 1,000 \times \text{mg/dL}$); en hipercolesterolémicos $y = -0,25 + 1,062 \times \text{mmol/L}$ ($y = -9,78 + 1,062 \times \text{mg/dL}$); en hipertriglicéridémicos $y = 0,11 + 0,975 \times \text{mmol/L}$ ($y = 4,380 + 0,975 \times \text{mg/dL}$); y en la hiperlipemia mixta $y = -0,026 + 1,000 \times \text{mmol/L}$ ($y = -1,000 + 1,000 \times \text{mg/dL}$).

Tabla III. Efecto de los triglicéridos en la medida del método directo cLDL-Plus y del estimado mediante Fórmula de Friedewald (cLDL-FF)

Triglicéridos mmol/L (mg/dL)	Muestras con error > 10%	
	cLDL-Plus	cLDL-FF
≤ 1,13 (100)	0%	12,5%
1,14 (101)-2,26 (200)	2,8%	12,5%
2,27 (201)-3,39 (300)	2,4%	34,1%
3,40 (301)-4,52 (400)	3,0%	43,7%
≥ 4,53 (401)	5,0%	66,3%

Para los valores de decisión de 2,59; 3,37; 4,15 mmol/L (100, 130 y 160 mg/dL) el error relativo estimado del cLDL-Plus fue inferior al 3,6% en todos los subgrupos normo y dislipémicos (tabla V).

Hiperlipemia tipo III

Los perfiles lipídicos así como los porcentajes de error (inexactitud %) en la medida de cLDL por el método directo, comparado con el obtenido mediante el método de referencia de los tres pacientes con hiperlipemia tipo III, se expone en la tabla VI.

DISCUSIÓN

Las concentraciones de cLDL constituyen el principal criterio para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes

Tabla IV. Estudio de regresión de Passing y Bablok entre el método directo cLDL-Plus vs. beta-cuantificación

	n	Coefficiente correlación	Pendiente (IC 95%)	Ordenada en el origen (mmol/L) (IC 95%)	Ordenada en el origen (mg/dL) (IC 95%)
Normolipemia	40	0,966	1,000 (-0,95-1,082)	0,052 (-8,31-0,186)	2,00 (-0,215-7,18)
Hipercolesterolémicos	54	0,984	1,062 (1,000-1,119)	-0,253 (-0,528-0,517)	-9,78 (-0,528-0,517)
Hiperlipemia mixta	97	0,967	1,000 (0,911-1,054)	-0,026 (-0,256-0,139)	-1,00 (-9,92-5,36)
Hipertrigliceridemia	60	0,970	0,975 (0,912-1,033)	0,113 (-0,040-0,253)	4,38 (-1,56-9,80)

$y = ax + b$; $y = \text{cLDL-ultra}$, $x = \text{cLDL-Plus}$; IC: intervalo de confianza.

Tabla V. Error total (%) del método directo cLDL-Plus vs. beta-cuantificación para los valores de decisión indicados

Recta de regresión	Valores de decisión		
	2,59 mmol/L (100 mg/dL)	3,37 mmol/L (130 mg/dL)	4,15 mmol/L (160 mg/dL)
Normolipemia $y = 0,052 + 1,000 x$	2,0	1,5	1,2
Hipercolesterolémicos $y = -0,253 + 1,062 x$	3,6	1,3	0,1
Hiperlipemia mixta $y = -0,026 + 1,000 x$	1,0	0,8	0,6
Hipertrigliceridemia $y = 0,113 + 0,975 x$	1,8	0,8	0,2

$y = \text{cLDL-ultra}$; $x = \text{cLDL-Plus}$.

Tabla VI. Inexactitud del método directo cLDL-Plus vs. beta-cuantificación en los pacientes con hiperlipemia tipo III

	CT	TG	cHDL	cVLDL	cLDL-Plus	cLDL-Ultra	Inexactitud
Muestra 1	7,70 (298)	5,32 (471)	1,14 (44)	4,11 (159)	3,67 (142)	2,46 (95)	33,1%
Muestra 2	12,30 (476)	10,19 (902)	1,03 (40)	9,10 (352)	6,05 (234)	2,17 (84)	64,1%
Muestra 3	7,89 (305)	4,94 (437)	1,14 (44)	3,65 (141)	4,32 (167)	3,10 (120)	28,2%

Unidades en mmol/L entre paréntesis en mg; cLDL-Plus: método directo; cLDL-ultra: Beta-cuantificación por ultracentrifugación.

con hiperlipemias. Por ello, es preciso disponer de métodos rutinarios sencillos y fiables para su medida, ya que variaciones relativamente mínimas de la concentración de esta magnitud pueden dar lugar a cambios en la evaluación del riesgo de enfermedad cardiovascular. El método de referencia precisa de una separación mediante ultracentrifugación y de una metodología laboriosa que consume mucho tiempo y requiere personal entrenado. La estimación mediante la fórmula de Friedewald presenta una imprecisión analítica elevada y ciertas limitaciones. Estos argumentos hacen que el NCEP recomiende el desarrollo de métodos directos para la cuantificación de cLDL (6).

Recientemente se ha desarrollado una nueva generación de métodos directos completamente automatizados. En el presente trabajo realizamos una evaluación del nuevo método directo homogéneo LDL-Plus de Roche Diagnostics para la medición de cLDL.

En el estudio de la calidad analítica del método directo cLDL-Plus comprobamos que se ajusta a los requisitos recomendados por el NCEP (imprecisión $<\pm 4\%$; inexactitud $<\pm 4\%$; error total $<\pm 12\%$) (6). En nuestra opinión la precisión es muy satisfactoria, ya que los CV no excedieron de 1,52% en los dos niveles estudiados. La exactitud también es excelente, pues encontramos que en todos los subgrupos normo y dislipémicos el error sistemático dio una infravaloración que no superó el -1,5%. Con estos datos, obtenemos un error total en los diferentes subgrupos (4,1-4,4%) muy inferior a los recomendados.

Como esperábamos, encontramos un error sistemático del cLDL-FF relativamente bajo en los subgrupos de pacientes normolipémicos e hipercolesterolémicos que aumenta considerablemente en la hiperlipemia mixta -10,4% y en la hipertrigliceridemia -23,8% (figura 1), indicándonos que en estos dos últimos subgrupos no es adecuada su utilización. El porcentaje de discordancias (infravaloración $>10\%$) del cLDL-FF vs. cLDL-Ultra, por el efecto del incremento de las concentraciones de TG fue similar al observado en otros estudios (10). Con concentraciones bajas de TG (normolipemia e hipercolesterolemia) el cLDL fue casi siempre correctamente estimado, y con concentraciones de TG $>2,26$ mmol/L (200 mg/dL) (hiperlipemia mixta e hipertrigliceridemia) fue con frecuencia estimado de forma incorrecta, aumentando el porcentaje de fallos a medida que aumenta la concentración de TG (tabla III). Sin embargo, el porcentaje de discordancias del método directo cLDL-Plus con respecto al de beta-cuantificación, no se modificó al ir aumentando las concentraciones de TG, indicándonos que la influencia de los TG sobre sus concentraciones es mínima.

Se comprobó en todos los subgrupos normo y dislipémicos una buena correlación entre el método directo y el de referencia con unas pendientes de las rectas de regresión próximas a uno (tabla IV), evidenciándose un pequeño error sistemático no significativo y sin relevancia clínica para los valores de decisión de 2,59; 3,37 y 4,15 mmol/L (100, 130 y 160 mg/dL) de cLDL (tabla V).

En dos de los pacientes con hiperlipemia tipo III el cLDL fue sobreestimado en aproximadamente un 30%, en el otro un 60% probablemente por encontrarse en un estado exacerbado de la enfermedad como lo indica sus concentraciones de CT y TG. Estos resultados coinciden con los de Esteban-Salán et al. (14) en la evaluación del reactivo de primera generación, y se explica porque el método directo cLDL-Plus reconoce a las

partículas residuales de VLDL y quilomicrones que son ricas en CT y que son aterogénicas, siendo su CT cuantificado junto con el de las LDL.

En conclusión, nuestros datos indican que el nuevo método directo homogéneo cLDL-Plus de Roche Diagnostics cumple satisfactoriamente con los objetivos analíticos establecidos, siendo preciso, suficientemente exacto y con un bajo error analítico. Muestra una buena correlación con el método de referencia tanto en muestras normo como dislipémicas, clasifica de forma correcta a la mayoría de los pacientes dislipémicos y puede procesar un número elevado de muestras usando analizadores bioquímicos. Todo ello hace que el nuevo método evaluado constituya una razonable alternativa al método de referencia, pudiendo ser utilizado de forma rutinaria en el diagnóstico y seguimiento de pacientes con TG $> 2,26$ mmol/L (200 mg/dL) en las que el cálculo de cLDL por la fórmula de Friedewald no es aplicable porque infraestima el riesgo cardiovascular y la necesidad de intervención con fármacos. Sin embargo, tiene la limitación de que no debe ser utilizado en pacientes con sospecha de hiperlipemia tipo III.

BIBLIOGRAFÍA

1. Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PW, Abbott RD, Kalousdian S, Kannel WB. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein levels. The Framingham Study. *JAMA* 1986; 256:2835-8.
2. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-9.
3. Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmel P, Helo P, et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987; 317: 1237-45.
4. Assman G, Cullen P, Schulte H. The Münster Heart Study (PRO-CAM). *Eur Heart J* 1998; 19 (suppl A): A2-A11.
5. Bucher HC, Griffith LE, Guyatt GH. Systematic review on the risk and benefit of different cholesterol-lowering interventions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 187-95.
6. Expert Panel on Detection Evaluation, and Treatment OF High Blood Cholesterol in Adults. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment-Panel III, or ATP III). *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
7. Guía Europea de Prevención Cardiovascular en la Práctica Clínica. *European Heart Journal* 2003; 24: 1601-10.
8. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18: 499-502.
9. Bachorik PS, Ross JW. National cholesterol education program recommendations for measurement of low-density cholesterol: executive summary. The national cholesterol education program working group on lipoprotein measurement. *Clin Chem* 1995; 41: 1414-20.
10. McNamara JR, Conh JS, Wilson PWF, Schaefer EJ. Calculated values of low-density lipoprotein in the assessment of lipid abnormalities and coronary disease risk. *Clin Chem* 1990; 36: 36-42.
11. Rubies-Prat J, Reverter JL, Senti M, Pedro-Botet J, Salinas I, Lucas A et al. Calculated low-density lipoprotein cholesterol should not be used for management of lipoprotein abnormalities in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1993; 16 1081-6.
12. Bairaktari E, Elisaf M, Tzallas C, Karabina SA, Tslepis AD, Siampoulos KC, Tsolas O. Evaluation of five methods for determining low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) in hemodialysis patients. *Clin Biochem* 2001; 34: 593-602.
13. Matas C, Cabre M, La Ville A, Prats E, Joven J, Turner PR, et al. Limitations of the Friedewald formula for estimating low-density lipoprotein cholesterol in alcoholics with liver disease. *Clin Chem* 1994; 40:404-6.
14. Esteban-Salán M, Guimón-Bardesi A, De la Viuda-Unzueta JM, Azcarate-Ania MN, Pascual-Usandizaga P, Amoroto-Del Rio E. Analytical and clinical evaluation of two homogeneous assays for LDL-cholesterol in hyperlipidemic patients. *Clinical Chemistry* 2000; 46: 1121-31.

15. Nauck M, Warnick GR, Rifai N. Methods for measurement of LDL-cholesterol: A critical assessment of direct measurement by homogeneous assays versus calculation. *Clin Chem* 2002; 48: 236-54.
16. Bayer P, Veinberg F, Couderc R, Cherfils C, Cambillau M, Cosson C, et al. Évaluation multicentrique de quatre méthodes de dosage direct du cholestérol-LDL. *Ann Biol Clin* 2005; 63: 27-41.
17. Sugiuchi H, Uji Y, Okabe H, Irie T, Uekama K, Kayahara N, et al. Direct measurement of high-density lipoprotein cholesterol in serum with polyethylene glycol-modified enzymes and sulfated α -cyclodextrin. *Clin Chem* 1995; 41:717-23.
18. Sugiuchi H, Irie T, Uji Y, Ueno T, Chaen T, Uekama K, et al. Homogeneous assay for measuring low-density lipoprotein cholesterol in serum with triblock copolymer and α -cyclodextrin sulfate. *Clin Chem* 1998; 44: 522-31.
19. Wu LL, Warnick GR, Wu JT, Williams RR, Lalovel JM. A rapid micro-scale procedure for determination of the total lipid profile. *Clin Chem* 1989; 35: 1486-91.
20. Carmena R, Ordovás JM. Hiperlipoproteinemia tipo III (disbetalipoproteinemia). En Carmena R, Ordovas JR, eds. *Hiperlipemias, clínica y tratamiento*. Ediciones Doyma, 1999; 117-25.
21. Passing H, Bablok W. A new biometrical procedure for testing the equality of measurements from two different analytical methods. *J Clin Chem Biochem* 1983; 21: 709-20.

Correspondencia:

José Angel Aguilar Doreste
Servicio de Análisis Clínicos
Hospital Universitario de Gran
Canaria «Dr. Negrín»
C/ Barranco de la Ballena s/n
35020-Las Palmas de Gran Canaria
Correo electrónico:
jagudor@gobiernodecanarias.org