

Valores de referencia de colesterol y triglicéridos en niños

Palabras clave: Colesterol, triglicéridos, valores de referencia, diagnóstico analítico.

Key words: Cholesterol, triglycerides, reference values, clinical, analytic diagnosis.

Recibido: 17/10/2011

Aceptado: 25/11/2011

Este artículo puede ser consultado en versión completa en: <http://www.medigraphic.com/patologiaclinica>

Lisandra García Borges,* Gissel Aja Maza,* Ricardo Quintero Enamorado,* Lilliam Valdés Diez,* Enrique Abraham Marcel**

* Empresa de Producción de Biológicos "Carlos J. Finlay".

** Ministerio de Salud Pública.

Correspondencia:

MSc. Lisandra García Borges

Infanta No. 1162 entre Línea de Ferrocarril y Manglar. Centro Habana. La Habana, Cuba. CP 10400 Tel: (537)8708081 al 86 E-mail: lisygarcia@finlay.quimefa.cu

Resumen

16

Los hospitales pediátricos realizan diariamente las determinaciones de colesterol y triglicéridos por ser marcadores importantes relacionados con trastornos endocrinos, nefrológicos, nutricionales y por su repercusión en trastornos cardiovasculares en un futuro adulto. Por ello, definir los intervalos de referencia de estos analitos en niños es de gran interés clínico para lograr una detección temprana de la enfermedad, así como para mantener la profilaxis y el monitoreo de la terapia. El objetivo de este trabajo fue determinar en la población pediátrica los intervalos de referencia de colesterol y triglicéridos por sexo y diferentes grupos de edades. Con los datos obtenidos se realizó el estudio estadístico no paramétrico y se establecieron los valores de referencia para el colesterol de 2.6 a 5.16 mmol/L y para triglicéridos de 0.49 a 1.49 mmol/L, inferiores al valor de corte clínico establecido para estos analitos.

Abstract

The pediatric hospitals carry out the determinations of cholesterol and triglycerides daily for being important analytes related with endocrine, nephrologics and nutritional dysfunctions, their repercussion in cardiovascular dysfunctions in the next future. Therefore to define the reference intervals of these analytes in children, it is of great interest clinical to achieve an early detection of the illness, as well as to maintain the prevention and the monitoring of the therapy. The objective of this work was to determine in pediatric population the reference values of cholesterol and triglycerides for sex and different groups of ages. With the obtained data it was carried out the non parametric statistical study and the reference values were settled down for the cholesterol from 2,6 to 5,16 mmol/L and for triglycerides from 0,49 to 1,49 mmol/L, inferior to the clinical cut value established for these analyte.

Introducción

El colesterol es un componente esencial de las membranas celulares, de tipo mayoritario en el cerebro y las neuronas. Todos los alimentos de origen animal lo contienen. Su consumo excesivo está

directamente relacionado con formación de placas de ateroma (aterosclerosis) y desarrollo de enfermedades cardiovasculares, lo que es causa de enfermedad coronaria, cerebrovascular y vascular periférica.^{1,2}

Los triglicéridos son los principales componentes de las grasas naturales que consumimos en la

dieta. La variación patológica de los niveles de triglicéridos se relaciona con diversas enfermedades como son hiperlipidemias, cirrosis, enfermedades de la tiroides, síndrome nefrótico, accidente cerebrovascular, pancreatitis, diabetes mal controlada, síndrome de mala absorción y desnutrición.¹

Los valores de referencia cumplen una función muy importante en la atención médica debido a que confirmán hipótesis diagnósticas, ponen en evidencia alteraciones subclínicas, juzgan la gravedad de la enfermedad, permiten el pesquisaje de situaciones de riesgo y aportan información que permite seleccionar y dar seguimiento al efecto de variantes terapéuticas y elementos de valor pronóstico.³ La determinación de valores de referencia es un trabajo de cada país, de cada productor de diagnosticadores, de cada laboratorio con características especiales (pediatría, geriatría, maternos, etcétera) y esto se debe fundamentalmente a los efectos causados por la geografía, la raza, el sexo, la edad, entre otros,⁴ y aquellos elementos que se consideran controlables que incluyen ejercicio, estado nutricional, dieta, uso de medicamentos, por lo que para obtener el máximo beneficio de los resultados de laboratorio y establecer límites de referencia de salud y de enfermedad, el laboratorio debe tratar de controlar la variabilidad biológica y preanalítica, atendiendo a los factores analíticos.³

En la actualidad, los niños pueden desarrollar niveles altos de colesterol u otros factores de riesgo de cardiopatías que afectan las arterias coronarias o los vasos sanguíneos como resultado de estilo de vida sedentario, dietas de comidas rápidas, obesidad o por presentar antecedentes familiares de estas patologías.⁵ Muchos médicos reconocen que mantener los niveles de colesterol en la sangre dentro de valores normales durante toda la vida puede ser muy beneficioso para disminuir la probabilidad de desarrollar enfermedad coronaria y presión sanguínea alta, que constituye uno de los azotes en la salud de gran parte de la humanidad. Por esto es necesaria la determinación de colesterol y triglicéridos en niños y de vital im-

portancia que todos los médicos cuenten con los valores de referencia en la población pediátrica, que permitan determinar un grado de certidumbre en las decisiones médicas.⁵ Con base en lo anterior, nos propusimos estudiar los valores de referencia de colesterol y triglicéridos en infantes, uno de los pilares que nos conducirá al logro de la excelencia y la calidad en la atención médica pediátrica, y elevar los niveles de salud al definir con mayor seguridad entre un paciente sano y enfermo.

Material y métodos

Se determinaron los intervalos de referencia de los analitos relacionados en el Laboratorio del Hospital Pediátrico del Municipio Centro Habana. La metodología seguida en este estudio se basó en los lineamientos de la Federación Internacional de Química Clínica (IFCC) para la determinación de los intervalos de referencia en el laboratorio clínico.^{6,7}

Se certificó un consentimiento por la dirección de la Empresa de Producción de Biológicos "Carlos J. Finlay" y la Dirección del Laboratorio Clínico del Hospital Pediátrico, con el conocimiento y aprobación de los padres. Se estableció una lista apropiada de variaciones biológicas e interferencias analíticas a partir de la revisión bibliográfica científica y médica. Teniendo en cuenta estos aspectos, se diseñó un cuestionario que incluye los criterios de participación y exclusión para una selección lo más idónea posible. La descripción incluyó las características de los individuos de referencia y del grupo muestra de referencia: edad, sexo, masa corporal, factores genéticos, étnicos y socioeconómicos; condiciones fisiológicas y ambientales de los individuos de referencia y el momento de recolección de la muestra, así como las indicaciones previas a la extracción.⁷

La población de referencia estuvo conformada por 306 niños (153 mujeres y 153 hombres) los cuales fueron distribuidos por subgrupo de edad. En total, fueron analizadas 2,142 muestras.⁷

Fueron excluidos de este estudio, los niños con tratamiento médico, obesidad o patología

presente tres días previos al análisis. El paciente fue preparado haciendo énfasis en el ayuno (10 ± 2 horas), no realizar actividad física intensa y no ingerir medicamento alguno. Las muestras se obtuvieron mediante punción venosa, por lo general de la parte anterior del codo o del dorso de la mano, en horario matutino.

Los métodos analíticos empleados responden a los juegos de reactivos para determinar cada una de estas variables por la Empresa de Productos Biológicos "Carlos J. Finlay", principal suministradora de medios diagnósticos para laboratorio de química clínica en Cuba, protegidos bajo la marca HELFA: COLESTEST y MONOTRIGLITEST.

Las determinaciones se realizaron en un autoanalizador Hitachi 902 (Roche, Alemania). La calibración se efectuó con un calibrador universal Cfas (Roche, Alemania) con concentraciones conocidas de diferentes analitos y se utilizaron como control los sueros multiparamétricos con valores normales Precinorm U lot. 150407 y con valores patológicos Precipath U lot.150412 (Roche, Alemania).

La medición de colesterol y triglicéridos en suero se realizó con el método enzimático.⁸ La técnica de análisis consistió en mezclar 20 μ L de muestra con 2 mL de reactivo, con el cual se forma un complejo coloreado que se cuantifica mediante espectrofotometría a 500 nm.

Análisis estadístico. Los datos fueron procesados con el test no paramétrico empleando el 2.5 y 97.5 percentil de la población para lo cual se requiere un mínimo de 153 observaciones para 95% de confianza.⁹

Se realizó la tabla de frecuencias, a través de la escala de proporciones o razones que incluye el cero absoluto, estimando el límite inferior como la observación correspondiente a 2.5% a $r = 0.025$ ($n + 1$) y el límite superior como $r = 0.975$ ($n + 1$) en un conteo de valores.⁹

Se identificaron los posibles errores y valores extremos (*outliers*).⁹ Se eliminaron los valores que se encontraron por encima de los reportados en la literatura, éstos fundamentalmente se deben a

errores analíticos y aquellos que cumplen con la Regla de Dixon. Se procedió a determinar el radio D/R, donde D es el valor absoluto de la diferencia entre una observación extrema (pequeña o grande) y la próxima observación, y R es el rango de observaciones, incluyendo los extremos; a partir de aquí se plantea que D debe ser menor o igual que $1/3$ de R, entonces se podrá emplear.

Los resultados obtenidos se compararon por sexo y grupos de edad a través de la prueba de Mann-Whitney y el test de Kruskal Wallis. El tratamiento estadístico se realizó con el programa STADISTIC versión 5.1.

Resultados

Los límites de referencia inferior y superior obtenidos se muestran en el *cuadro I*. El test de contraste W de Mann-Whitney (Wilcoxon) mostró que no hubo diferencias estadísticamente significativa entre las medianas de ambos sexos para un nivel de confianza de 95%, dado por el valor de $p \geq 0.05$. Los resultados se muestran en el *cuadro II*, por lo cual podemos reportar los valores combinados por grupo de edades como se observa en el *cuadro III*.

Finalmente, se procedió a realizar un test de Kruskal Wallis con lo que se obtuvo un valor de $p > 0.05$ (colesterol $p = 0.239$ y triglicéridos $p = 0.126$); es decir, no existieron diferencias estadísticamente significativas (*figuras 1 y 2*). Esto permite reportar como un único valor 2.6 a 5.16 mmol/L para el colesterol y 0.49 a 1.49 mmol/L para triglicéridos.

Discusión

Cada país establece su propio rango de valor normal de varios analitos debido a las características nutricionales, geográficas, poblacionales, etcétera. Más específicamente, cada laboratorio es responsable de valorar este intervalo con los métodos de análisis con los que trabajan. Cada laboratorio tiene

Cuadro I. Límites de referencia de colesterol y triglicéridos por grupo de edad y sexo.

Edad (años)	Colesterol (mmol/L)		Triglicéridos (mmol/L)	
	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres
0 - 1	2.40 - 5.10	2.97 - 5.04	0.52 - 1.45	0.52 - 1.31
1 - 3	2.51 - 5.10	2.86 - 5.00	0.48 - 1.52	0.48 - 1.43
4 - 6	2.40 - 5.09	2.96 - 5.11	0.44 - 1.30	0.46 - 1.49
7 - 9	2.71 - 5.10	2.52 - 5.12	0.46 - 1.60	0.46 - 1.56
10 - 12	2.79 - 5.13	2.75 - 5.20	0.43 - 1.51	0.49 - 1.70
13 - 15	2.55 - 5.11	2.37 - 5.11	0.52 - 1.63	0.44 - 1.46
16 - 18	2.85 - 5.13	2.35 - 5.18	0.55 - 1.40	0.47 - 1.57

Cuadro II. Resultados del test de contraste W de Mann-Whitney (Wilcoxon).

Edad (años)	Colesterol p	Triglicéridos p
0 - 1	0.44546	0.54998
1 - 3	0.09442	0.11819
4 - 6	0.38051	0.17267
7 - 9	0.41849	0.12934
10 - 12	0.06407	0.50867
13 - 15	0.30249	0.96392
16 - 18	0.09081	0.09243

Cuadro III. Valores de referencia de colesterol y triglicéridos en niños.

Edad (años)	colesterol (mmol/L)	Triglicéridos (mmol/L)
0 - 1	2.45 - 5.13	0.52 - 1.33
1 - 3	2.68 - 4.95	0.48 - 1.50
4 - 6	2.87 - 5.09	0.46 - 1.30
7 - 9	2.52 - 5.21	0.46 - 1.56
10 - 12	2.79 - 5.21	0.46 - 1.59
13 - 15	2.55 - 5.11	0.47 - 1.48
16 - 18	2.73 - 5.24	0.51 - 1.43

19

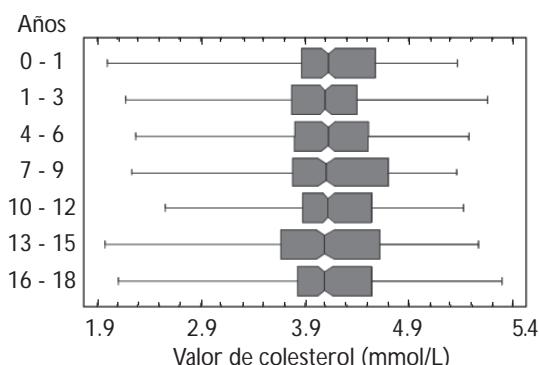


Figura 1. Gráfico de Cajas y Bigotes de Colesterol. Se muestran 7 gráficos de caja y bigotes, uno por cada columna de datos de grupo de edades para el colesterol. La parte rectangular del gráfico se extiende desde el cuartil inferior hasta el cuartil superior, cubriendo la mitad central de cada muestra. En el gráfico se incluye una muesca que cubre la distancia arriba y abajo de la mediana de la muestra. Si las dos muescas para cualquier par de medianas se solapan, no hay diferencia estadísticamente significativa entre las medianas para un 95% de nivel de confianza.

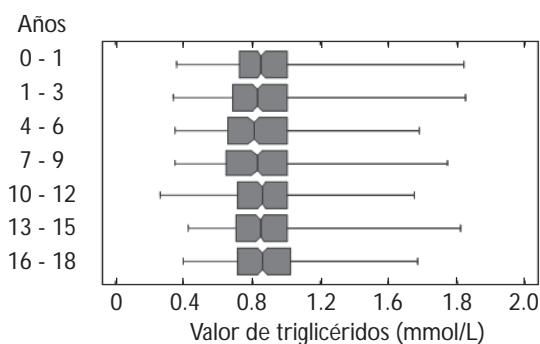


Figura 2. Triglicéridos. Se muestran 7 gráficos de caja y bigotes, uno por cada columna de datos de grupo de edades para los triglicéridos. La parte rectangular del gráfico se extiende desde el cuartil inferior hasta el cuartil superior, cubriendo la mitad central de cada muestra. En el gráfico se incluye una muesca que cubre la distancia arriba y abajo de la mediana de la muestra. Si las dos muescas para cualquier par de medianas se solapan, no hay diferencia estadísticamente significativa entre las medianas para un 95% de nivel de confianza.

la misión de determinar los valores de referencia que se ajusten al programa químico clínico del mismo para cada método de análisis que desarrolla con el objetivo de evaluar la documentación de la literatura y más aún cuando no se reportan los valores para niños, como sucede con la información brindada de cada método analizado.

Cada laboratorio define sus criterios de salud. En nuestro caso se tuvieron en cuenta aspectos físicos-sociales y antecedentes patológicos, fundamentalmente. La exclusión de individuos del grupo de muestra de referencia se hizo con sumo cuidado. Muchos factores contribuyen a la variación biológica y la presencia de cualquiera de ellos puede ser causa de exclusión de algunos de los individuos de referencia, sobre todo las condiciones en el momento de recolección de la muestra.

Muchos factores interfieren en los métodos de determinación utilizados, ya sea directamente, variando la concentración del analito, o indirectamente por interferencia lipídica o hemodinámica como son ingesta de alimentos, ejercicio intenso, posición postural durante la flebotomía, hábitos tóxicos (tabaquismo, alcohol) y colección de la muestra, o debido a interferencias provocadas por factores biológicos como son inducción enzimática, daños celulares e índice glicémico, entre otros. Los resultados del examen también pueden ser afectados por varios medicamentos.¹⁰ La persona debe asegurarse de hacerle saber al médico qué medicamentos toma, incluyendo suplementos de venta libre.

Los triglicéridos son muy dependientes de la dieta. Es por esto que los laboratorios clínicos tienen perfectamente estandarizada esta técnica de determinación, desde la concientización del paciente de seguir las indicaciones de ayuno y dieta previa a la toma de la muestra sanguínea, hasta el método analítico.¹⁰ El incremento del nivel de triglicéridos tras una comida puede persistir hasta por nueve horas. Los niveles normales de triglicéridos en sangre varían con el sexo y la edad

de la persona. A mayor edad y mayor peso, los triglicéridos se pueden elevar también; aumentan generalmente a medida que aumenta el peso o se ingieren demasiadas calorías, especialmente provenientes de azúcar y alcohol. Algunas drogas causan aumento en los niveles de los triglicéridos. La herencia genética también influye en algunas formas de niveles elevados de triglicéridos. La diabetes, el hipotiroidismo, las enfermedades renales y hepáticas están asociados con niveles altos de triglicéridos; más de 75% de los diabéticos tienen niveles de triglicéridos elevados.

En la selección de este estudio se definieron los criterios de selección y exclusión de los pacientes que se encuentran ligadas directamente con el analito a determinar. Para el criterio de participación se tuvo en cuenta la edad y el sexo para una población pediátrica en edades comprendida entre 0 y 18 años de edad, de ambos sexos, el peso y talla, teniendo en cuenta que no fueran de bajo peso ni obesos, ni tuvieran disfunciones en el crecimiento. Los pacientes deben permanecer sentados durante la preparación y la toma de muestra, siempre que sea posible. La punción venosa es la forma más corriente de obtener sangre para análisis; evitando colocar el torniquete muy bajo o dejarlo por un tiempo excesivo (más de un minuto). En los niños pequeños y lactantes, en ocasiones es necesario puncionar la vena yugular externa; esta maniobra debe ser realizada con precauciones especiales y requiere el auxilio de un ayudante que inmovilice la cabeza del niño, colocándola en posición ligeramente colgante (al extremo de la camilla).²

En los criterios de exclusión se consideraron fundamentalmente estados fisiopatológicos, antecedentes de enfermedades metabólicas y genéticas (como diabetes), enfermedades graves recientes o el haber sido sometidos a procesos quirúrgicos. Tampoco fueron incluidos los individuos con enfermedades sistémicas u otras afecciones como insuficiencia renal, enfermedad cardiaca, respiratoria o hepática, síndrome de mala absor-

ción y anemias nutricionales. Fueron excluidos de la selección, pacientes con patologías en los 10 días anteriores a la toma de la muestra, enfermos bajo prescripción médica o que se automedicaban con tratamiento farmacológico suplementario o sustitutivo, así como aquellos con ingesta de medicamentos durante 10 días previos a la toma de muestras. Fue motivo de exclusión también el uso de los anticonceptivos orales, la ingesta de vitaminas (en especial la vitamina C), el alcoholismo (fundamentalmente individuos con edad comprendida entre 13 y 18 años) y el tabaquismo, así como estados fisiológicos modificados (como en el embarazo), ejercicio o actividad física intensa, enfermedades mentales, obesidad e hipertensión, estados nutricionales inadecuados, períodos de menstruación (edad de 9 a 18 años).

Una vez seleccionada la población, se estandarizaron las condiciones fisiológicas y ambientales en que se tomó la muestra, se analizó y se procesó, así como el método analítico utilizado. Entre las limitaciones de este estudio cabe destacar que el número de horas de ayuno se estimó con base en la hora de la última comida que recordó el paciente, con el error que ello conlleva. No se debían ingerir alimentos ocho a 12 horas antes del examen.

Debido a que muchos de los valores de analitos biológicos no siguen una distribución gaussiana, fue necesario transformar las escalas y hacer complejo el análisis, por lo que la tendencia en este estudio fue emplear el método no paramétrico. El método no paramétrico es mucho más simple; en éste, lo más importante es la adecuada selección de los individuos, la correcta fase preanalítica y analítica con minimización de errores. Para estimar los intervalos de referencia con 95% de confidencialidad, aplicando el método no paramétrico se requirió de 153 individuos, con un nivel de significación de 95% ($\alpha = 0.05$).

En las tablas descriptivas de frecuencia los resultados obtenidos para el colesterol fueron desde 1.53 a 5.21 mmol/L y para triglicéridos desde 0.36 a 1.87 mmol/L, valores dentro del límite de

corte clínico conocido para ambos analitos 5.20 ± 0.05 mmol/L colesterol y 2.00 ± 0.05 mmol/L triglicéridos por estos métodos. De aquí se eliminaron los valores extremos que cumplían la regla de Dixon, quedando definidos valores de referencia para cada sexo y grupo de edades.

Cuando el estudio requiere de subclases (edad o sexo, por ejemplo), resulta más complicado el análisis porque requiere de otros procedimientos adicionales. Dentro de cada rango de edades se analizó si existían diferencias entre los sexos, el test de comparación empleado fue Mann-Whitney que compara las medias de los rangos de las dos muestras, al ser el valor de p mayor a 0.05 en todos los casos, se reportó el valor combinado para cada grupo de edad y se estableció una comparación entre grupos de edades. Por sexo, la variación se debe fundamentalmente a las diferencias de masa corporal entre el hombre y la mujer; en los grupos de edades analizados esta diferencia aún no es tan marcada como en la adultez.

Se recomienda continuar con una prueba de igualdad de las medianas dentro de cada uno de los grupos de edades empleando el test de Kruskal Wallis, debido a que no hay homogeneidad de varianza a los diferentes grupos de edades, lo cual invalidará la mayoría de las pruebas estadísticas estándar. Con este test, el valor $p > 0.05$ indicó que no hay diferencia estadísticamente significativas entre las medianas a un nivel de confianza de 95.0%, como se observa en las figuras 1 y 2, las muescas de mediana se solapan en los diferentes grupos de edades; por tanto, el valor de referencia se puede reportar como un único valor.

Los valores de referencia en población pediátrica obtenidos se definieron para el colesterol de 2.6 a 5.16 mmol/L y para triglicéridos de 0.49 a 1.49 mmol/L, comparables con los reportados en la literatura consultada en los que plantean que, en niños, los límites de referencia para el colesterol no deberá ser mayor de 5.2 mmol/L y para los triglicéridos de 2.00 mmol/L.¹⁰

Agradecimientos

Los autores expresan sus agradecimientos a los compañeros del Laboratorio Clínico del Hospital Pediátrico de Centro Habana por su colaboración para el desarrollo de este trabajo.

Referencias

1. Cabello J. Lo que Ud. necesita saber acerca del colesterol y los triglicéridos. Service Manager Nutrition and Dietitian Department Fairfield Health. AHS-7795 June 2005.
2. Suardíaz J, Cruz C, Colina A et al. Laboratorio Clínico. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2004.
3. Sánchez-Rodríguez M. Valores de referencia o valores de corte Clínico: ¿Qué criterio tomar en el laboratorio clínico actual? Bioquímica 2007; 32 (2): 37-38.
4. The MERCK Manual of Diagnosis and Therapy. Section 21 Special Subjects. Chapter 296: Normal Laboratory values. Edición 10. España: 2004.
5. Valdez MS, Gómez VA. Temas de Pediatría. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2006.
6. IFCC Expert Panel on Theory of Reference Values. Part 1. The concept of reference values. Clin Chem 1979; 25: 1506.
7. National Committee for Clinical Laboratory Standards: How to define and determine reference intervals in clinical laboratory; Approved Guideline. Wayne, PA: NCCLS Document C-28 A2. 2001.
8. Ortiz Y, García M et al. Interferencias de medicamentos con pruebas de laboratorios. Rev Cub Farmacia 2005; 39 (3).
9. Linnet K. Nonparametric estimation of reference intervals by simple and bootstrap based procedures. Clin Chem 2000; 46: 867-869.
10. Lothar T. Clinical laboratory diagnostic: Use and assessment of clinical laboratory results. Germany: TH-Books; 1998.