

# Medir o estimar el LDLc, ¿cómo, cuándo y por qué? Un debate actual

## Measure and/or estimate LDLc, how, when and why? A current debate

Dr. Nahuel Fernández Machulsky<sup>1,2</sup>, Dra. Gabriela Berg<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Cátedra de Bioquímica Clínica I, Departamento de Bioquímica Clínica, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires (UBA), Ciudad de Buenos Aires, Argentina

<sup>2</sup>Instituto de Fisiopatología y Bioquímica Clínica (INFIBIOC), Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

<sup>3</sup>Facultad de Farmacia y Bioquímica, CONICET, UBA, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

### Resumen

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de morbilidad y mortalidad a nivel mundial, cuyo principal motivo es la enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Diferentes estudios han relacionado esta afección con los niveles séricos de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc). Si bien existen distintas metodologías para medir la concentración de LDLc, históricamente se ha estimado mediante la fórmula de Friedewald, la cual presenta limitaciones de uso en pacientes con hipertrigliceridemia o valores de LDLc menores de 70 mg/dl. Dado el aumento en los niveles de triglicéridos séricos como consecuencia de la epidemia de obesidad a nivel global y de la aparición de nuevos tratamientos hipolipemiantes que pueden derivar en bajos niveles de LDLc, se precipitó el estudio de nuevas fórmulas que reemplacen a la de Friedewald, entre las cuales se destacan la ecuación de Martin-Hopkins y la de Sampson. Actualmente, estas ecuaciones están siendo evaluadas en distintos contextos y poblaciones, y hasta el momento muestran mejor respuesta que la fórmula de Friedewald, por lo que ya están proponiéndose para su reemplazo por distintas sociedades norteamericanas. Las ventajas de una sobre la otra dependen, entre otros factores, de cuál sea la metodología frente a la que se las contrasta. Sin embargo, existen dudas de su uso en pacientes con niveles de triglicéridos mayores de 400 mg/dl, en los que muestran sesgos importantes. En este contexto, se debe revalorizar la medición del LDLc mediante un método directo, el informe de los niveles de colesterol no asociado con lipoproteínas de alta densidad y la medición de la apolipoproteína B.

**PALABRAS CLAVE:** LDLc, Friedewald, Martin-Hopkins, Sampson, metodología directa

### Abstract

Cardiovascular disease is the main cause of morbidity and mortality worldwide, its main reason being atherosclerotic cardiovascular disease. Different studies have associated this pathology with serum levels of low-density lipoprotein cholesterol (LDLc). Although there are different methodologies to measure LDLc concentration, historically it has been estimated using the Friedewald formula, which has limitations of use in patients with hypertriglyceridemia and/or LDLc less than 70 mg/dl. Given the increase in serum triglyceride levels because of the global obesity epidemic, in addition to the fact that new lipid-lowering treatments can lead to low levels of LDLc, the study of new formulas to replace Friedewald was precipitated, being the most notable being the Martin-Hopkins and Sampson equations. Currently these equations are evaluated in different contexts and populations, currently showing a better response than the Friedewald formula, and have already been proposed for replacement by different North American societies. The advantages of one over the other depend, among other factors, on the methodology against which they are contrasted. However, there are doubts about their use in patients with triglyceride levels greater than 400 mg/dl, where they show important biases. Within this context, the measurement of LDLc by direct method, the reporting of non-HDLc levels and the measurement of apolipoprotein B should be reevaluated.

**KEYWORDS:** LDLc, Friedewald, Martin-Hopkins, Sampson, direct methodology

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular (ECV) continúa siendo la principal causa de morbimortalidad a nivel mundial. Según datos de la Organización Mundial de la Salud, causó aproximadamente el 32% de las defunciones registradas en el año 2019.<sup>1</sup> En Argentina, la ECV lideró el *ranking* total de las causas de muerte, con 28.5% en 2017,<sup>2</sup> cuya mayor parte es producida por la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA).

Numerosos estudios epidemiológicos y ensayos clínicos han establecido que los niveles séricos elevados de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc), la hiperglucemia y la hipertensión arterial son los principales factores de riesgo metabólicos y hemodinámicos causantes de la ECVA, los cuales se correlacionan con la mortalidad por ECV.<sup>3-8</sup> Los cambios en el estilo de vida, entre los que se incluye la cesación tabáquica, y el tratamiento farmacológico de estos tres factores de riesgo desempeñan un papel fundamental en la prevención de la morbimortalidad por ECV.<sup>4,9-14</sup> Estos análisis han demostrado que las reducciones del riesgo relativo de eventos de ECVA son proporcionales al grado de reducción del LDLc,<sup>9</sup> mientras que las reducciones del riesgo absoluto de eventos son proporcionales al nivel de LDLc alcanzado con el tratamiento con y sin estatinas.<sup>15</sup> Por lo tanto, conocer la concentración de LDLc del paciente de manera correcta se vuelve esencial.

## ¿QUÉ ES LA LDL?

Es una partícula micelar de aproximadamente 19 a 22 nm de diámetro, con una densidad promedio de 1.019 a 1.063 g/ml. Los lípidos más hidrofóbicos, éster de colesterol y triglicéridos (TG), se encuentran en el núcleo de la partícula, mientras que los lípidos anfipáticos (colesterol libre, fosfatidilcolina, lisofosfatidilcolina y esfingomielina) se encuentran en la superficie, facilitando la solubilidad de la lipoproteína.

Su apolipoproteína principal, B-100 (apoB), contiene hélices alfa y láminas beta de naturaleza anfipática.<sup>16</sup> Esta proteína ayuda a mantener la integridad estructural de la LDL, favorece su solubilidad en el plasma y sirve como ligando para su receptor.

Generalmente, los receptores hepáticos de LDL reconocen a la apoB y remueven las lipoproteínas del plasma, pero si por distintos factores la LDL se acumula, puede atravesar el endotelio y depositarse en el subendotelio arterial, desencadenando el proceso de aterosclerosis.<sup>17</sup> Es por ello que, históricamente, desde el laboratorio clínico se ha medido el colesterol (tanto libre como esterificado) de esta partícula.

## MÉTODOS PARA MEDIR EL LDLc

### *Beta cuantificación*

Es la metodología de referencia (*gold standard*) para medir el LDLc. Su nombre se origina a partir de la ubicación de las partículas de LDL en la región beta tras la migración en una electroforesis en gel de agarosa. En la beta cuantificación se combina la ultracentrifugación del suero, con una precipitación con polianiones para separar a las lipoproteínas y, posteriormente, medir el colesterol de cada subfracción.<sup>18,19</sup>

### *Gradiente de densidad de giro vertical*

Otra metodología no automatizable es el gradiente de giro vertical (VAP, por su sigla en inglés), en la cual se establece un gradiente de densidad luego de ultracentrifugar la muestra de suero, para finalmente eluir cada capa del gradiente por separado y medir el colesterol presente en ellas.<sup>20,21</sup>

### *Cromatografía líquida de alta resolución*

Mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC, por su sigla en inglés) se pueden separar las lipoproteínas de tal manera que se las puede caracterizar no solo por su composición, sino que además permite conocer el tamaño de las partículas.<sup>22,23</sup>

Las tres metodologías mencionadas son de muy difícil implementación en un laboratorio de bioquímica clínica debido al uso de equipo especializado, el costo y el tiempo requerido para la evaluación del LDLc de un paciente.

### *Precipitación selectiva*

Una alternativa a los métodos mencionados anteriormente es la precipitación selectiva de

LDL. Mediante esta metodología, se precipita químicamente la LDL y luego de una centrifugación en el sobrenadante se puede medir el colesterol por un método enzimático-colorimétrico automatizado. De esta manera, conociendo la concentración de colesterol total (CT) de la muestra se puede obtener, mediante una diferencia, la concentración de LDLc. Si bien es más sencillo de implementar que las metodologías antes mencionadas y es comparable a la beta cuantificación, tiene dos pasos, uno de ellos no automatizable.<sup>24,25</sup>

### **Método homogéneo directo**

Los métodos directos de medida del LDLc utilizan, desde sus inicios en 1998, la muestra de suero sin preparación previa, y son totalmente automatizados, lo que disminuye la imprecisión y requiere pequeños volúmenes de muestra. El fundamento de este método es aislar LDL de las demás lipoproteínas, utilizando o bien anticuerpos policlonales anti-apoA y anti-apoE, capturando así a las demás lipoproteínas, o un detergente no iónico que solubiliza el colesterol de todas las lipoproteínas (lipoproteínas de alta densidad [HDL], lipoproteínas de muy baja densidad [VLDL], lipoproteínas de densidad intermedia [IDL] y quilomicrones), excepto el LDLc, formando con este último una micela selectiva; en ambos casos, luego se mide el LDLc mediante una reacción enzimático-colorimétrica. A pesar de que estos métodos han evolucionado muy favorablemente con los años, han existido diversas objeciones a su utilización, lo que hizo que no se masificara en los laboratorios clínicos. Entre las objeciones se encuentra la falta de estandarización entre los laboratorios, dada la heterogeneidad que existe entre los distintos proveedores de reactivos; el sesgo en muestras con hipertrigliceridemia grave,<sup>26,27</sup> y su costo frente a las fórmulas.

## **MÉTODOS PARA ESTIMAR EL LDLC**

### **Fórmula de Friedewald**

En 1972, un revolucionario trabajo fue publicado por Friedewald y colaboradores, el cual permitió estimar el LDLc de manera sencilla sin depender de la ultracentrifugación, que representó el único método asequible en ese momento, para

conocer la concentración de este biomarcador. Analizando el perfil lipídico lipoproteico de 448 pacientes establecieron que el colesterol asociado con lipoproteínas de muy baja densidad (VLDLc) se podía estimar dividiendo la concentración de TG por un factor de 5. De esta manera, se podía conocer la concentración de LDL con una sencilla fórmula:  $LDLc = CT - HDLc - (TG/5)$ .<sup>28</sup> Gracias a esta alternativa, disminuyeron de manera sustancial los costos y los plazos de entrega de resultados de LDLc. Sin embargo, esta fórmula tiene limitaciones, algunas de las cuales fueron reconocidas en la publicación original. La primera es que la relación entre TG y colesterol para estimar el VLDLc es siempre 5. Esto puede no ser válido cuando las concentraciones de TG son elevadas, no recomendándose su uso cuando las concentraciones de TG son mayores de 400 mg/dl, mostrando los problemas de exactitud ya a partir de los 150 mg/dl de TG. Esta fórmula requiere que el paciente esté en ayuno debido a que la presencia de quilomicrones en suero lleva a una subestimación del VLDLc y, por tanto, a una sobreestimación del LDLc. Otra limitación que se ha estudiado más recientemente es la pérdida de exactitud cuando los valores de LDLc son menores de 70 mg/dl.<sup>29,30</sup> Si bien la aparición de la fórmula de Friedewald fue revolucionaria, la población utilizada para este propósito no representa a la población general ni las recomendaciones actuales para el estudio lipídico (el trabajo original incluyó pacientes en su mayoría con hipercolesterolemia familiar y en ayunas).

En la actualidad, ambas limitaciones han adquirido relevancia por distintas razones. La primera es la reciente recomendación de distintas sociedades científicas de obtención de sangre sin ayuno para la determinación del perfil lipídico, en pos de una mejor detección inicial de riesgo de ECVA.<sup>31</sup> En esta situación, se desaconseja la ecuación de Friedewald por subestimar el VLDLc. La otra razón es que, con el desarrollo de terapias hipolipemiantes más efectivas, como los anticuerpos monoclonales antiproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9), algunos pacientes logran metas de LDLc, con valores menores de 70 mg/dl. En estos niveles de LDLc, la estimación de Friedewald generalmente muestra un sesgo negativo.<sup>32</sup> Aun teniendo en cuenta estas limitaciones, debemos aclarar que la mayoría de los ensayos controlados aleatorizados

a partir de los cuales se han confeccionado las principales guías internacionales vigentes, se basan en resultados en los que el LDLc ha sido estimado mediante la fórmula de Friedewald.<sup>33</sup>

### **Fórmula de Martin-Hopkins**

Como hemos mencionado anteriormente, la debilidad de la fórmula de Friedewald radica en la estimación del VLDLc mediante un factor fijo. Es por eso que, en el año 2013, Martin y colaboradores desarrollaron una nueva fórmula que estima el VLDLc mediante un factor variable que depende de la concentración de TG y del colesterol no asociado con lipoproteínas de alta densidad (colesterol no HDL) de cada individuo, y que se obtiene a partir de una tabla de 180 celdas. Esta tabla ha sido confeccionada sobre la base de una población de más de un millón de pacientes de todas edades y con valores de TG plasmáticos de hasta 400 mg/dl, usando VAP para separar las lipoproteínas y, posteriormente, medir su colesterol.<sup>32</sup> En definitiva, el LDLc se estima de la siguiente manera:  $LDLc = CT - HDLc - (TG/factor)$ . Tiene como desventajas que no fue validada frente a la metodología de referencia y que su incorporación al sistema informático de los laboratorios es muy compleja, debido al uso de un factor variable. Si bien había sido validada hasta los 400 mg/dl de TG, Sajja y colaboradores validaron el panel extendido (denominada fórmula de Martin-Hopkins extendida) hasta 800 mg/dl de TG.<sup>34</sup>

### **Formula de Sampson (National Institutes of Health equation 2)**

En el año 2020, Sampson y colaboradores publicaron un artículo presentando una nueva fórmula para la estimación del LDLc. Utilizando más de 8000 datos de LDLc obtenidos por beta cuantificación, los investigadores desarrollaron una ecuación que podría ser utilizada en individuos con TG plasmáticos hasta 800 mg/dl. Debido a que matemáticamente es más compleja que las anteriores, podemos dividirla en dos pasos. En primer lugar, se estima el VLDLc mediante una ecuación cuadrática bivariada:  $VLDLc = (TG/8.59) + (TG \cdot \text{colesterol no HDL}/2250) - (TG^2/16\ 100)$ . En segundo término, incorporamos la estimación del VLDLc a la estimación final de LDLc:  $LDLc = (CT/0.948) - (HDLc/0.971) - (TG/8.59) + [(TG \cdot \text{colesterol no HDL}/2250) - (TG^2/16\ 100)] - 9.44$ .

Si bien su cálculo se aprecia complejo, es fácilmente adaptable en los sistemas informáticos de laboratorio que existen hoy en día y es de libre uso.<sup>35</sup>

### **¿Qué fórmula elegir?**

Numerosos son los estudios que indican que la fórmula de Friedewald presenta marcadas desventajas frente a las ecuaciones de Martin-Hopkins y Sampson.<sup>36-39</sup> Entonces, la pregunta sería: ¿Qué fórmula elegir? Veamos la disyuntiva actual.

Martin y col., en un estudio publicado en JAMA Cardiology, indican que, a niveles bajos de LDLc, la ecuación de Sampson puede subestimar el LDLc en comparación con la ultracentrifugación, debido a que en el trabajo original en el que se planteó la fórmula, el grupo de individuos con LDLc bajo era reducido.<sup>40</sup>

Un estudio reciente realizado por Ginsberg y colaboradores<sup>41</sup> examinó las ecuaciones de Friedewald, Martin-Hopkins y Sampson en comparación con la beta cuantificación, en pacientes bajo tratamiento con inhibidores de la PCSK9. Los autores examinaron la concordancia entre los valores de LDLc medidos y estimados, por encima o por debajo del umbral de LDLc de 70 mg/dl. Para valores de LDLc menores de 70 mg/dl, la concordancia fue muy buena con las tres ecuaciones estudiadas: 97.4% (Martin-Hopkins), 96.9% (Sampson) y 94.7% (Friedewald). Al estudiar la población segmentada según la concentración de TG, para valores inferiores a 150 mg/dl, la diferencia entre el LDLc medido y estimado por las tres fórmulas fue mínima, independientemente de los valores de LDLc. Sin embargo, cuando los niveles de TG fueron superiores a 150 mg/dl, la ecuación de Sampson logró la mayor precisión. En niveles de TG superiores a 250 mg/dl, los tres métodos mostraron imprecisiones, aunque la ecuación de Sampson tuvo mejores resultados. El 50% de los resultados del LDLc difieren en menos de 5 mg/dl al comparar el valor obtenido por medición frente al estimado; no obstante, cuando el LDLc medido fue menor de 40 mg/dl, se registraron diferencias superiores a 10 mg/dl en el 13% de los individuos utilizando la fórmula de Friedewald, en el 8.2% con la de Martin-Hopkins y en el 6.3% con la fórmula de Sampson.

Por su parte, Sampson y colaboradores en 2022,<sup>42</sup> compararon resultados de LDLc medidos por beta cuantificación *versus* los estimados por fórmulas. El trabajo muestra como en pacientes con TG menores de 175 mg/dl y LDLc menor de 100 mg/dl, las tres fórmulas dan buenos resultados y son comparables a la beta cuantificación. Sin embargo, en pacientes con TG entre 400 y 800 mg/dl y con LDLc menor de 100 mg/dl, los resultados de las estimaciones son cuanto menos incongruentes, con los mejores resultados obtenidos por Sampson. Se ha establecido que el error total aceptable para la medición del LDLc es de 12%.<sup>43</sup> En pacientes con TG mayores de 400 mg/dl, los investigadores mostraron que más del 50% de las estimaciones de LDLc por la fórmula de Sampson superan ese umbral, teniendo peores resultados aún con las fórmulas de Friedewald y de Martin, los cuales superan el 70%. Más aún, con referencia al error clínico que genera el uso de las fórmulas, el trabajo demostró que con la fórmula de Friedewald el 23% de los pacientes se encontrarían mal tipificados para el tratamiento farmacológico, el 20% con la de Martin-Hopkins y el 13.5% con la de Sampson. Por otro lado, Sajja y colaboradores,<sup>34</sup> comparando las fórmulas con resultados obtenidos por el

método VAP en una población con TG superiores a 400 mg/dl, mostraron que la fórmula de Martin fue la más concordante (62.1%), mientras que con la de Sampson la concordancia fue del 40.4% y con la de Friedewald del 19.3%. Cuando evaluaron pacientes con LDLc menores de 40 mg/dl, la concordancia disminuyó para todas las fórmulas: Martin, 57%; Sampson, 14%, y Friedewald, 4%. En todos los casos, las fórmulas subestiman la concentración de LDLc, clasificando a los pacientes en categorías de LDLc inferiores a las que les correspondería si la clasificación se realizara utilizando el método de referencia. Las diferencias observadas en cada estudio podrían estar dadas por la metodología frente a la cual se contrasta la estimación, beta cuantificación o VAP. Esta última metodología podría subestimar el VLDLc en muestras con niveles altos de TG debido a la adherencia de estas lipoproteínas a las paredes del tubo de centrífuga.<sup>43</sup> Entonces, ¿qué sucede cuando se comparan las estimaciones frente al método homogéneo directo?

En un trabajo realizado por Ertürk Zararsız y colaboradores en 2022,<sup>44</sup> se estudiaron las estimaciones frente al LDLc medido por el método homogéneo directo en distintas plataformas

**Tabla 1.** Recomendaciones sobre la estimación/medición del colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad según distintas sociedades internacionales.

Guías	Friedewald	Otras fórmulas	Método directo	Alternativa
Sociedad Europea de Cardiología (ESC)/Sociedad Europea de Aterosclerosis (EAS) 2019	Uso recomendado. Subestima LDLc en pacientes con TG > 177 mg/dl. Especial atención en pacientes con bajo LDLc. No usar en pacientes con TG > 400 mg/dl.	No recomendado debido a falta de validación.	Recomendado. Especial atención en pacientes con hipertrigliceridemia debido a posible sesgo.	Se sugiere la medición de apoB (principalmente en hipertrigliceridemia) y cálculo de colesterol no HDL.
2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guía para el manejo del colesterol sérico (Estados Unidos)	Uso recomendado. Especial atención en pacientes con hipertrigliceridemia y en pacientes con LDLc < 70 mg/dl.	Fórmula de Martin. Uso recomendado en pacientes con LDLc < 70 mg/dl.	Se sugiere utilizar en pacientes con LDLc menor de 70 mg/dl.	Se sugiere la medición de apoB (principalmente en hipertrigliceridemia) y cálculo de colesterol no HDL.
Canadian Society of Clinical Chemists 2021	Reemplazada, principalmente en muestras de pacientes sin ayuno.	Ecuación de Sampson reemplaza a Friedewald. No usar fórmulas para pacientes con dislipidemia de tipo 3.	Debido a costo y sesgo, no se recomienda su uso.	ApoB como alternativa en pacientes con hipertrigliceridemia. Cálculo de colesterol no HDL con el perfil lipídico.
Guía de Práctica Clínica de la Sociedad Argentina de Lípidos sobre Diagnóstico y Tratamiento de las Dislipemias en Adultos 2019	Uso recomendado. No debe ser aplicada cuando TG > 200 mg/dl y LDLc < 70 mg/dl	Se recomienda la ecuación de Martin cuando Friedewald no se pueda utilizar.	Uso recomendado.	ApoB útil en pacientes con hipertrigliceridemia. Cálculo de colesterol no HDL con el perfil lipídico.

apoB, apolipoproteína B; colesterol no HDL, colesterol no asociado con lipoproteínas de alta densidad; LDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad; TG, triglicéridos.

analíticas. La mayor concordancia en la población general y en pacientes con hipertrigliceridemia se observó con el estimador de Martin. Además, la concordancia fue dependiente de la plataforma empleada. Por lo tanto, tal como hemos mencionado anteriormente, las diferencias encontradas entre metodologías de LDLc homogéneo son un aspecto para considerar.

## ¿QUÉ DICEN LAS GUÍAS?

Como observamos en la Tabla 1, distintas guías presentan puntos en común y otros discordantes. Actualmente, la única normativa que desaconseja el uso de la ecuación de Friedewald y recomienda su reemplazo por la ecuación de Sampson es la guía canadiense.<sup>45</sup> Las directrices estadounidense<sup>31</sup> y argentina,<sup>47</sup> editadas antes de la publicación de la fórmula de Sampson, sugieren el uso de la fórmula de Martin-Hopkins como alternativa a la de Friedewald (en valores de TG hasta 400 mg/dl). La más conservadora es la guía europea que, a pesar de haber sido editada en 2019, especifica que la evidencia sobre la fórmula de Martin aún no es suficiente para su recomendación.

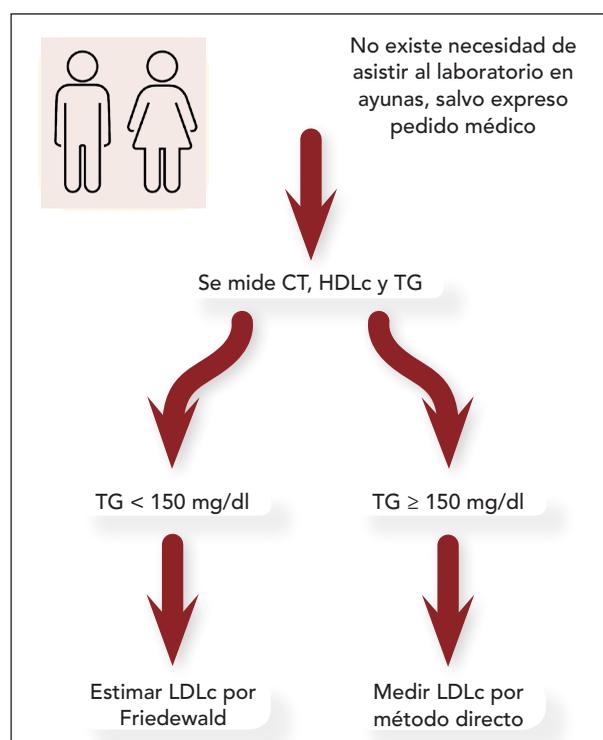
En cuanto al método directo, es la guía europea la que denota más énfasis en su utilización, aunque todas refieren que el costo de la determinación es un condicionante. En el mismo camino está la determinación de la apoB, la cual se sugiere en pacientes con hipertrigliceridemia; sin embargo, el beneficio de su incorporación al perfil lipídico-lipoproteico básico de todos los pacientes no parece, hasta el momento, justificar su costo.

## ¿Y ENTONCES?

Hasta ahora, el LDLc resulta esencial tanto para prevención primaria como secundaria de ECV. El aumento global en la concentración de TG y la aparición de nuevas terapias que logran descender el LDLc a niveles por debajo de 70 mg/dl han despertado el debate sobre si debemos continuar utilizando la fórmula de Friedewald para estimar el LDLc. La publicación de nuevos estimadores, como los de Martin-Hopkins y de Sampson, cada uno con sus ventajas y desventajas, han mostrado, hasta el momento, mejores resultados que la fórmula de Friedewald.

¿Esos mejores resultados son suficientes para utilizar estimadores de LDLc que permiten medirlo en el laboratorio? ¿Se justifica medir el LDLc en todos los pacientes?, ¿o en ciertos casos estimarlo es suficiente? Las guías, con excepción de la europea, no indican claramente el beneficio de medir el LDLc por el método directo, en comparación con la ecuación de Friedewald, pero como alternativa sí recomiendan el cálculo del colesterol no HDL y la medida de apoB para estimar el riesgo de ECV, especialmente en pacientes con hipertrigliceridemia, síndrome metabólico, obesidad, diabetes y valores de LDLc menores de 70 mg/dl.

Martin y colaboradores<sup>48</sup> desarrollaron un algoritmo a partir de un perfil lipídico básico (TG, CT y HDLc). Si el paciente tiene TG < 400 mg/dl, utilizar la ecuación de Friedewald para estimar el LDLc. Si la concentración de TG está entre 400 y 800 mg/dl, se recomienda que el paciente vuelva al laboratorio en ayunas y, entonces, utilizar la ecuación extendida de Martin-Hopkins o la de Sampson. Si las muestras en ayunas muestran niveles de TG



**Figura 1.** Algoritmo para elegir fórmula de medición a partir de un perfil lipídico básico.

CT, colesterol total; HDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad; LDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad; TG, triglicéridos.

> 800 mg/dl, debe medirse el LDLc. Como se aprecia, según esta propuesta la medición solo estaría recomendada para pacientes que, al concurrir en ayunas, presenten TG > 800 mg/dl. Sin embargo, como se ha reportado previamente, los resultados de la estimación del LDLc en pacientes con TG > 400 mg/dl son cuanto menos incongruentes y los resultados con la fórmula de Friedewald muestran un importante sesgo a partir de los 150 mg/dl de TG. En el Laboratorio de Lípidos y Aterosclerosis del Departamento de Bioquímica Clínica de la Facultad de Farmacia y Bioquímica (UBA), utilizamos, hasta el momento, el algoritmo mostrado en la Figura 1. Asimismo, estamos llevando a cabo la verificación de las nuevas fórmulas con vistas a reemplazar a la de Friedewald.

Diferentes investigadores están desarrollando nuevos modelos de aprendizaje automático (*machine learning*) para estimar el LDLc, modelos que son específicos para cada población utilizada.<sup>48</sup>

## MEDIR O ESTIMAR... ESA ES LA CUESTIÓN

Si bien la fórmula de Friedewald ha sido utilizada durante los últimos 50 años con buenos resultados, distintos factores mencionados con anterioridad que emergieron con fuerza en la última década han llevado al desarrollo de nuevas fórmulas, las cuales presentan ventajas sobre la de Friedewald, alentando su reemplazo en el futuro inmediato, antes de un estudio de verificación por parte de cada laboratorio clínico.<sup>49</sup>

Algunos estudios muestran que la medición del LDLc por métodos directos en muestras de hipertrigliceridemias (principalmente con TG superiores a 700 mg/dl), usando diferentes metodologías, pueden mostrar sesgos.<sup>26,27</sup> Sin embargo, en estos estudios el HDLc medido por metodología directa también presenta sesgo a la misma concentración de TG. Esto es de fundamental importancia dado que cuando estimamos el LDLc (por cualquiera de las fórmulas citadas en este trabajo), también estamos realizando un proceso de medición (CT, TG y HDLc), el cual, invariablemente, tendrá un error asociado. Es decir, estimar o medir pasa a ser una cuestión de costos, en la que se debe evaluar si el beneficio de medir el LDLc es mayor que el costo que el ensayo tiene. Actualmente, muchos de los reactivos utilizados

en este estudio han sido reemplazados por nuevas versiones más eficientes, lo que vuelve imperioso un nuevo análisis.

## COROLARIO

Tomando en cuenta la guía de la Sociedad Argentina de Lípidos del año 2019 y la evidencia actual, podemos resumir lo siguiente:

-Se puede estimar el LDLc mediante cualquiera de las fórmulas mencionadas si el paciente presenta hasta 200 mg/dl de TG y no tiene hiperlipidemia de tipo 3. Se ha observado que las fórmulas de Martin-Hopkins y de Sampson tendrían mejores resultados en pacientes con valores de LDLc < 70 mg/dl y de TG entre 150 y 200 mg/dl, en comparación con la ecuación de Friedewald.

-La elección de qué nueva ecuación utilizar queda a cargo de cada laboratorio clínico. En principio Sampson presentaría ventajas debido a que está validada *versus* metodología *gold standard*, y es fácilmente incorporable al sistema informático de laboratorio. La fórmula de Martin-Hopkins presenta mejor concordancia, hasta el momento, con la medición del LDLc por el método homogéneo directo.

-Se podría medir el LDLc con método homogéneo directo en pacientes con valores de TG > 200 mg/dl y en aquellos con hiperlipidemia de tipo 3. A partir de 700 mg/dl de TG, informar el LDLc medido de forma directa con precaución.

-El laboratorio debe poner en su informe si el LDLc fue medido o estimado, y si fue estimado, qué ecuación se utilizó. Es importante que el laboratorio informe cuál es la plataforma analítica en la cual midió el LDLc debido a la falta de armonización entre metodologías.

-Informar el colesterol no HDL, el cual brinda información muy valiosa y se vuelve fundamental en caso de que el laboratorio no tenga la posibilidad de medir de manera directa el LDLc.

## CONCLUSIÓN

Sin ser temerarios, podemos decir que, en un futuro cercano, tanto la fórmula de Martin como la de

Sampson reemplazarán de manera definitiva a la ecuación de Friedewald en la práctica clínica diaria, incluso en pacientes con TG entre 200 y 400 mg/dl de TG. Sin embargo, tenemos que seguir juntando evidencia en distintas poblaciones alrededor del mundo que avalen este cambio. Las dudas están puestas en pacientes con TG por encima del umbral de 400 mg/dl, en los que las modificaciones en las lipoproteínas y el aporte de colesterol asociado con lipoproteínas ricas en TG pueden hacer que las estimaciones sean poco precisas. En estos casos, la medición del LDLc por métodos directos, la medición del colesterol no HDL y de apoB, que requiere una discusión independiente, son las mejores herramientas que contamos en la actualidad en prevención primaria y secundaria de morbimortalidad por ECVA.

## BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organisation. Cardiovascular diseases (CVDs), 2021. Disponible en: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
2. Estadísticas de mortalidad, Argentina. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/salud/instituto-nacional-del-cancer/estadisticas/mortalidad>
3. Neaton JD, Blackburn H, Jacobs D, Kuller L, Lee DJ, Sherwin R, et al. Serum cholesterol level and mortality findings for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med* 152(7):1490-1500, 1992.
4. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 376(9753):1670-1681, 2010.
5. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 360(9349):1903-1913, 2002. Erratum in: *Lancet* 361(9362):1060, 2003.
6. Rapsomaniki E, Timmis A, George J, Pujades-Rodriguez M, Shah AD, Denaxas S, et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. *Lancet* 383(9932):1899-1911, 2014.
7. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 321(7258):405-412, 2000.
8. Emerging Risk Factors Collaboration; Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 375(9733):2215-2222, 2010. Erratum in: *Lancet* 376(9745):958, 2010.
9. Lloyd-Jones DM, Hong Y, Labarthe D, Mozaffarian D, Appel LJ, Van Horn L, et al; American Heart Association Strategic Planning Task Force and Statistics Committee. Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction: the American Heart Association's strategic Impact Goal through 2020 and beyond. *Circulation* 121(4):586-613, 2010.
10. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 366(9493):1267-1278, 2005. Erratum in: *Lancet* 366(9494):1358, 2005. Erratum in: *Lancet* 371(9630):2084, 2008.
11. Bundy JD, Li C, Stuchlik P, Bu X, Kelly TN, Mills KT, et al. Systolic blood pressure reduction and risk of cardiovascular disease and mortality: A systematic review and network meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2(7):775-781, 2017.

12. Turnbull F; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 362(9395):1527-1535, 2003.
13. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Blood pressure-lowering treatment based on cardiovascular risk: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 384(9943):591-598, 2014.
14. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 348(5):383-393, 2003.
15. Ference BA, Cannon CP, Landmesser U, Lüscher TF, Catapano AL, Ray KK. Reduction of low density lipoprotein-cholesterol and cardiovascular events with proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 (PCSK9) inhibitors and statins: an analysis of FOURIER, SPIRE, and the Cholesterol Treatment Trialists Collaboration. *Eur Heart J* 39(27):2540-2545, 2018.
16. Segrest JP, Jones MK, De Loof H, Dashti N. Structure of apolipoprotein B-100 in low density lipoproteins. *J Lipid Res* 42(9):1346-1367, 2001.
17. Linton MRF, Yancey PG, Davies SS, Jerome WG, Linton EF, Song WL, et al. The Role of Lipids and Lipoproteins in Atherosclerosis. [Updated 2019 1 3]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce, et al. (Eds.). *Endotext* [Internet] South Dartmouth (MA): MDTextcom, Inc 2020. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK343489/>
18. Bachorik PS, Ross JW. National Cholesterol Education Program recommendations for measurement of low-density lipoprotein cholesterol: executive summary. The National Cholesterol Education Program Working Group on Lipoprotein Measurement. *Clin Chem* 41(10):1414-1420, 1995.
19. Contois JH, Warnick GR, Sniderman AD. Reliability of low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein B measurement. *J Clin Lipidol* 5(4):264-272, 2011.
20. Kulkarni KR. Cholesterol profile measurement by vertical auto profile method. *Clin Lab Med* 26(4):787-802, 2006.
21. Kulkarni KR, Garber DW, Marcovina SM, Segrest JP. Quantification of cholesterol in all lipoprotein classes by the VAP-II method. *J Lipid Res* 35(1):159-168, 1994.
22. Kanonidou C. Small dense low-density lipoprotein: Analytical review. *Clin Chim Acta* 520:172-178, 2021.
23. Mizutani H, Sako T, Arai N, Kuriyama K, Yoshimura I, Mori A, et al. Application of gel permeation HPLC for lipoprotein profiling in dogs. *J Vet Med Sci* 72(6):813-817, 2010.
24. Mulder K, van Leeuwen C, Schouten JA, van Gent CM, Snel MT, Lahey J, et al. An evaluation of three commercial methods for the determination of LDL-cholesterol. *Clin Chim Acta* 143(1):29-35, 1984.
25. Jialal I, Hirany SV, Devaraj S, Sherwood TA. Comparison of an immunoprecipitation method for direct measurement of LDL-cholesterol with beta-quantification (ultracentrifugation). *Am J Clin Pathol* 104(1):76-81, 1995.
26. Miller WG, Myers GL, Sakurabayashi I, Bachmann LM, Caudill SP, Dziekonski A, et al. Seven direct methods for measuring HDL and LDL cholesterol compared with ultracentrifugation reference measurement procedures. *Clin Chem* 56(6):977-986, 2010.
27. Langlois MR, Descamps OS, van der Laarse A, Weykamp C, Baum H, Pulkki K, et al; EAS-EFLM Collaborative Project. Clinical impact of direct HDLc and LDLc method bias in hypertriglyceridemia. A simulation study of the EAS-EFLM Collaborative Project Group. *Atherosclerosis* 233(1):83-90, 2014.
28. 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* 18(6):499-502, 1972.
29. Lee J, Jang S, Jeong H, Ryu OH. 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* 35(1):150-159, 2020.
30. Rim JH, Lee YH, Lee MH, Kim HY, Choi J, Lee BW, et al. Comparison and validation of 10 equations including a novel method for estimation of LDL-cholesterol in a 168,212 Asian population. *Medicine (Baltimore)* 95(14):e3230, 2016.
  31. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 139(25):e1082-e1143, 2019. Erratum in: *Circulation* 139(25):e1182-e1186, 2019. Erratum in: *Circulation* 148(7):e5, 2023.
  32. Martin SS, Blaha MJ, Elshazly MB, Toth PP, Kwiterovich PO, Blumenthal RS, et al. Comparison of a novel method vs the Friedewald equation for estimating low-density lipoprotein cholesterol levels from the standard lipid profile. *JAMA* 310(19):2061-2068, 2013.
  33. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, Birtcher KK, Daly DD Jr., DePalma SM, et al. 2017 Focused Update of the 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statin Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol* 70(14):1785-1822, 2017.
  34. Sajja A, Park J, Sathiyakumar V, Varghese B, Pallazola VA, Marvel FA, et al. Comparison of methods to estimate low-density lipoprotein cholesterol in patients with high triglyceride levels. *JAMA Netw Open* 4(10):e2128817, 2021.
  35. 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* 5(5):540-548, 2020.
  36. Martins J, Olorunju SA, Murray LM, Pillay TS. Comparison of equations for the calculation of LDL-cholesterol in hospitalized patients. *Clin Chim Acta* 444:137-142, 2015.
  37. Orimadegun BE, Ogah F, Oyedele OB, Daodu OO. Plasma low-density lipoprotein cholesterol estimated by Friedewald compared to Martin-Hopkins equation in Nigerian population. *West Afr J Med* 38(3):255-261, 2021.
  38. Azimi V, Farnsworth CW, Roper SM. Comparison of the Friedewald equation with Martin and Sampson equations for estimating LDL cholesterol in hypertriglyceridemic adults. *Clin Biochem* 108:1-4, 2022.
  39. Cicero AFG, Fogacci F, Patrono D, Mancini R, Ramazzotti E, Borghi C, et al; BLIP Study group. Application of the Sampson equation to estimate LDL-C in children: Comparison with LDL direct measurement and Friedewald equation in the BLIP study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 31(6):1911-1915, 2021.
  40. Martin SS, Elshazly MB, Jones SR. Accuracy of new equation to calculate low-density lipoprotein cholesterol. *JAMA Cardiol* 6:121-122, 2021.
  41. Ginsberg HN, Rosenson RS, Hovingh GK, Letierce A, Samuel R, Poulouin Y, et al. LDL-C calculated by Friedewald, Martin-Hopkins, or NIH equation 2 versus beta-quantification: pooled alirocumab trials. *J Lipid Res* 63(1):100148, 2022.
  42. Sampson M, Wolska A, Cole J, Zubirán R, Otvos JD, Meeusen JW, et al. Accuracy and clinical impact of estimating low-density lipoprotein-cholesterol at high and low levels by different equations. *Biomedicines* 10(12):3156, 2022.
  43. Wolska A, Remaley AT. Measuring LDL-cholesterol: what is the best way to do it? *Curr Opin Cardiol* 35(4):405-411, 2020.
  44. Ertürk Zararsız G, Bolat S, Cephe A, Kochan N, Yerlitaş Sİ, Doğan HO, et al. Validation of Friedewald, Martin-Hopkins and Sampson low-density lipoprotein cholesterol equations. *PLoS One* 17(5):e0263860, 2022.
  45. White-Al Habeeb NMA, Higgins V, Venner

AA, Bailey D, Beriault DR, Collier C, et al; Canadian Society of Clinical Chemists Working Group on Reference Interval Harmonization. Canadian Society of Clinical Chemists Harmonized Clinical Laboratory Lipid Reporting Recommendations on the Basis of the 2021 Canadian Cardiovascular Society Lipid Guidelines. *Can J Cardiol* 38(8):1180-1188, 2022.

46. Authors/Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 290:140-205, 2019. Erratum in: *Atherosclerosis* 292:160-162, 2020. Erratum in: *Atherosclerosis* 294:80-82, 2020.
47. Elikir G, Cúneo C, Lorenzatti A, Aimone D, Berg G, Corral P, et al.; Consejo de Consensos y Normas (CCN) de la Sociedad Argentina de Lípidos. Guía de Práctica Clínica de la Sociedad Argentina de Lípidos\* sobre Diagnóstico y Tratamiento de las Dislipemias en Adultos, 2019. Disponible en: <https://www.sociedadargentinelipidos.com/guias>
48. Martins J, Steyn N, Rossouw HM, Pillay TS. Best practice for LDL-cholesterol: when and how to calculate. *J Clin Pathol* 76(3):145-152, 2023.
49. The National Committee for Clinical Laboratory Standards. Method Comparison and Bias Estimation Using Patient Samples; Approved Guideline. Second ed. EP9-A2; 2002.