

# Correlación y concordancia entre los distintos marcadores lipídicos en prevención primaria

Walter Masson<sup>1</sup>, Daniel Siniawski<sup>1</sup>, Patricia Sorroche<sup>2</sup>, Emiliano Rossi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Médico Cardiólogo, <sup>2</sup>Bioquímica, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

**Introducción y objetivos:** Analizar la correlación y la concordancia entre los diferentes marcadores lipídicos en pacientes adultos ambulatorios sin eventos cardiovasculares de un hospital universitario.

**Métodos:** Estudio de corte transversal a partir de los datos recolectados de la historia clínica electrónica. Se incluyeron pacientes en prevención primaria que presentaran un perfil lipídico completo. Se calculó el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (*low-density lipoprotein cholesterol*, LDL-C) a través de la fórmula de Friedewald (LDL-CF) y mediante una nueva fórmula recomendada por el *Johns Hopkins Ciccarone Center* (LDL-CH). Se efectuó un análisis comparativo de correlación y concordancia.

**Resultados:** Se incluyeron 1.779 pacientes. La correlación entre el LDL-CF y el LDL-CH fue excelente ( $r=0,998$ ) y la concordancia para clasificar a los pacientes acorde a la "meta terapéutica" de LDL-C  $<100$  mg/dl fue casi perfecta ( $\kappa=0,920$ ), mientras que en presencia de triglicéridos elevados fue sustancial ( $\kappa=0,810$ ). La correlación entre el colesterol no HDL (colesterol de lipoproteínas de alta densidad [*high-density lipoprotein cholesterol*] (no-HDL-C) y la apolipoproteína B (apoB) fue muy buena ( $r=0,917$ ) y la concordancia, sustancial ( $\kappa=0,734$ ). Para ambos métodos de calcular el LDL-C, la correlación con el no-HDL-C y con la apoB fue muy buena, mientras que la concordancia resultó sustancial y moderada, respectivamente. No obstante, ambos métodos parecen presentar limitaciones en pacientes con niveles muy bajos de LDL-C.

**Conclusión:** La nueva ecuación para calcular el LDL-C resultó igual o mejor que la fórmula de Friedewald, inclusive en presencia de triglicéridos elevados. Se puede concluir que realizar un perfil lipídico completo permite una mejor evaluación de los pacientes.

**PALABRAS CLAVE:** LDL-Colesterol, colesterol no-HDL, apolipoproteína B, correlación, concordancia.

## INTRODUCCIÓN

El colesterol de lipoproteínas de baja densidad (*low-density lipoprotein cholesterol*, LDL-C) es utilizado como objetivo terapéutico primario en la mayoría de las guías internacionales<sup>1-3</sup>. En la práctica cotidiana esta variable se determina empleando la fórmula de Friedewald<sup>4</sup> con la siguiente ecuación: (colesterol total) – (colesterol HDL [colesterol de lipoproteínas de alta densidad; *high-density lipoprotein cholesterol*]) – (triglicéridos/5). Mediante este cálculo, se asume una relación fija entre los triglicéridos y el colesterol VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad [*very low-density lipoprotein*]) (VLDL-C) de 5:1. Sin embargo, la relación triglicéridos/VLDL-C varía según el grupo de pacientes evaluados<sup>5</sup>.

En presencia de hipertrigliceridemia, es inadecuada la determinación del LDL-C a través de la fórmula de Friedewald, ya que el valor "real" de LDL-C se subestima a medida que aumenta el nivel de triglicéridos. En pacientes con un nivel de triglicéridos  $>400$  mg/dl el uso de esta fórmula no es válido<sup>6-7</sup>, y con niveles de triglicéridos entre 200 y 400 mg/dl se debería aplicar con precaución<sup>8-9</sup>.

Recientemente se publicó un nuevo método para estimar el LDL-C utilizando un "factor de ajuste" para la relación triglicéridos/VLDL-C<sup>10</sup>. En dicho trabajo los autores emplearon este método en un

Recibido en (abril de 2017) - Aceptado en (mayo de 2017)  
Conflictos de interés: ninguno

Correspondencia  
Email: Walter.masson@hospitalitaliano.org.ar

grupo de pacientes estadounidenses para calcular el LDL-C y, posteriormente, efectuaron una comparación con la medición directa, utilizando la técnica de ultracentrifugación, por gradiente de densidad. El análisis de los resultados concluyó que el método sugerido por el Centro Johns Hopkins resultó ser más preciso que la clásica ecuación de Friedewald<sup>10</sup>.

En la práctica médica, cuando se clasifica a una población de pacientes basándose en un dato cuantificable, el análisis de esos valores resulta un aspecto básico porque contribuye a la toma de decisiones. En atención primaria, los puntos de corte (o metas) ayudan a dividir a los pacientes de una manera dicotómica ante lo cual surge la necesidad de valorar el método que se utiliza y analizar comparativamente la serie de mediciones con otras, que pueden ser de distinto origen. Esto permite decidir la implementación de medidas de prevención concretas como, por ejemplo, el inicio de tratamiento con medicación hipolipemiente.

La correlación mide la relación entre dos variables cuantitativas. Cuando existen diversos métodos para cuantificar una variable, la concordancia evalúa cómo esas diferentes técnicas están de acuerdo o no. Mientras que la correlación valora la fuerza o dirección de una reacción lineal, la concordancia estima la correspondencia o conformidad de una cosa con otra<sup>11</sup>.

Más allá del LDL-C, recientes guías para el manejo del colesterol han considerado al colesterol no HDL (no-HDL-C) y a la apolipoproteína B (apoB) como metas lipídicas adicionales<sup>12-14</sup>. El cálculo del no-HDL-C (colesterol total – HDL-C) y el dosaje de la apoB representan con cierta precisión al total de las partículas consideradas aterogénicas. Según la bibliografía revisada, se halló que la correlación y la concordancia entre los diferentes marcadores lipídicos fueron evaluadas en pequeñas poblaciones, de Europa o Estados Unidos. El objetivo de este trabajo fue describir, cuantificar y analizar la correlación y la concordancia entre los diferentes marcadores lipídicos, incluyendo la nueva ecuación para el cálculo del LDL-C, en un grupo de pacientes adultos sin antecedentes de eventos cardiovasculares, controlados con criterios de prevención primaria.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Diseño del estudio

Se llevó a cabo un estudio analítico de corte transversal a partir de una base de datos secundaria, elaborada con los valores obtenidos de las historias clínicas electrónicas de un hospital universitario. Se incluyeron en la misma a todos los pacientes sin antecedentes de eventos cardiovasculares (infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular, cirugía de revascularización miocárdica y/o periférica o angioplastia coronaria y/o periférica) que realizaron un perfil lipídico completo, con dosaje de colesterol total, HDL-C, triglicéridos y apoB, entre enero de 2009 y diciembre de 2013.

Se calculó el LDL-C de dos maneras: 1) a través de la fórmula de Friedewald (colesterol total) – (HDL-C) – (triglicéridos/5); y 2) mediante la fórmula publicada por el grupo de trabajo del *Johns Hopkins Ciccarone Center for the Prevention of Heart Disease*<sup>10</sup>, denominándolos LDL-CF y LDL-CH, respectivamente. La fórmula para realizar el cálculo se obtuvo del sitio web: <http://ldlcalculator.com>

Además de los valores lipídicos, se consignaron otras variables: edad, sexo, cálculo del índice de masa corporal, hábito tabáquico, antecedentes de hipertensión arterial, diabetes y consumo de medicación hipolipemiente.

### Análisis estadístico

Se utilizó la prueba de Pearson para determinar la correlación entre los diferentes marcadores lipídicos. Se analizó la concordancia para los puntos de corte empleando el índice kappa ( $\kappa$ ) diseñado por Cohen. Los puntos de corte para individuos en prevención primaria o “metas lipídicas” se establecieron en base a las recomendaciones de la *National Lipid Association* (NLA): LDL-C <100 mg/dl, no-HDL-C <130 mg/dl y apoB <90 mg/dl<sup>14</sup>. Se evaluó el índice kappa y se definió acuerdo leve o pobre (<0.20), aceptable o discreto (entre 0.21 y 0.40), moderado (entre 0.41 y 0.60), sustancial (entre 0.61 y 0.80) y casi perfecto (entre 0.81 y 1). Se utilizó el gráfico de Bland-Altman para la representación de la concordancia entre los diferentes marcadores lipídicos. Se analizó la correlación y la concordancia según el nivel de triglicéridos (terciles). Finalmente, se exploró la correlación entre los diferentes marcadores lipídicos en la subpoblación de sujetos

con un muy bajo LDL-C (<70 mg/dl). Asimismo, se observó la concordancia entre dicha meta de LDL-C y metas más exigentes de no-HDL-C (<100 mg/dl) y apoB (<80 mg/dl).

Para el análisis estadístico se utilizó el programa STATA versión 13. Se trabajó con pruebas de dos colas y se consideró como estadísticamente significativo un valor de  $p < 0.05$ .

### Consideraciones éticas

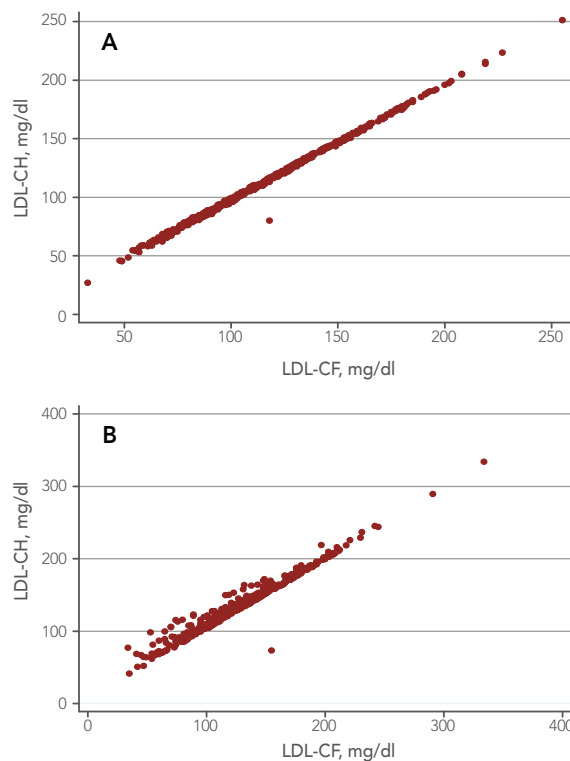
El protocolo del estudio fue sometido a revisión y aprobado por el Comité de Ética de la institución. Se implementaron las medidas para proteger la privacidad y confidencialidad de los datos de acuerdo con la normativa legal vigente (Ley 25.326 de Protección de los Datos Personales).

### RESULTADOS

Se incluyeron 1.762 pacientes (766 hombres [43%] y 996 mujeres [57%]) con una edad promedio de 63 años (rango 21-82 años). El 17% era tabaquista activo y el 61% hipertenso. El 10% de la población era diabética y el índice de masa corporal medio fue de  $28.8 \pm 5.7$  kg/m<sup>2</sup>. El 43% de la población se encontraba medicada con fármacos hipolipemiantes y, entre ellos, el 89% recibía estatinas.

Los valores medios del LDL-CF y el LDL-CH fueron  $124.3 \pm 40$  mg/dl y  $126.5 \pm 39$  mg/dl, respectivamente. Los valores promedio de colesterol total, triglicéridos, HDL-C, no-HDL-C y apoB fueron  $199.6 \pm 46$  mg/dl,  $130.7 \pm 107$  mg/dl,  $49.1 \pm 15$  mg/dl,  $150.3 \pm 44$  mg/dl y  $97.3 \pm 27$  mg/dl, respectivamente. Se observó una correlación excelente entre el LDL-CF y el LDL-CH ( $r = 0.998$ ) en ambos sexos (hombres [ $r = 0.980$ ]; mujeres [ $r = 0.993$ ]). En los pacientes de cada grupo analizado (con y sin medicación hipolipemiente, diabéticos, no diabéticos, obesos y sujetos con normopeso), la correlación también resultó superior a 0.98. También resultó muy buena ( $r > 0.98$ ) tanto en los pacientes con niveles más bajos de triglicéridos (tercilo inferior) como en los pacientes con triglicéridos más elevados (tercilo superior) (Figura 1).

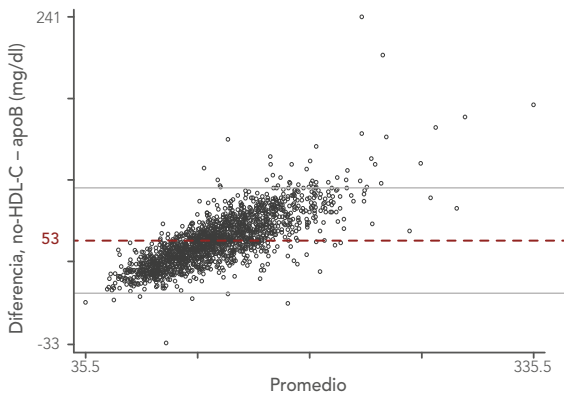
Figura 1. Correlación entre el LDL-C según la ecuación de Friedewald (LDL-CF) y el LDL-C según la fórmula del Centro Johns Hopkins (LDL-CH). A: Sujetos en el tercilo inferior de triglicéridos (media  $64 \pm 14$  mg/dl). B: Sujetos en el tercilo superior de triglicéridos (media  $221 \pm 146$  mg/dl).



La concordancia entre las dos fórmulas para clasificar a los individuos según la “meta terapéutica” (LDL-C <100 mg/dl) fue casi perfecta ( $\kappa = 0.920$ ), y esto se observó también en todos los grupos de pacientes antes descritos, con y sin tratamiento hipolipemiente, con o sin diabetes, pacientes con normopeso u obesos. En los pacientes con triglicéridos más bajos (tercilo inferior), la concordancia fue casi perfecta ( $\kappa = 0.933$ ), mientras que en los pacientes con triglicéridos más elevados (tercilo superior) fue sustancial ( $\kappa = 0.810$ ).

Por otro lado, la correlación entre el no-HDL-C y la apoB fue excelente ( $r = 0.917$ ), en ambos sexos (hombres [ $r = 0.905$ ]; mujeres [ $r = 0.925$ ]) y en el resto de los grupos de pacientes analizados. En el total de la población, la concordancia entre dichos marcadores fue sustancial ( $\kappa = 0.734$ ) (Figura 2). Estos hallazgos se repitieron en los distintos grupos evaluados, incluyendo a los sujetos obesos ( $\kappa = 0.796$ ), los diabéticos ( $\kappa = 0.665$ ) y a los pacientes con mayor nivel de triglicéridos ( $\kappa = 0.630$ ).

Figura 2. Gráfico de Bland-Altman. Concordancia entre el no-HDL-C y apoB. La línea roja muestra la diferencia promedio entre ambos puntajes (53 mg/dl) y las líneas negras muestran los límites de acuerdo del 95% (9-97 mg/dl).



En líneas generales, la correlación entre los valores de LDL-C calculado por los dos métodos fue muy buena con relación a otros marcadores lipídicos considerados más precisos en determinar el número total de partículas aterogénicas (no-HDL-C y apoB)<sup>12-14</sup> (Tabla 1). Dichos resultados fueron similares en los distintos subgrupos evaluados (según sexo, índice de masa corporal, medicación hipolipemiente previa o nivel de triglicéridos). Sin embargo, la concordancia fue sustancial entre el LDL-C calculado por los dos métodos y el no-HDL-C, pero moderada cuando se la comparó con la apoB.

Al analizar solo a los pacientes con un LDL-C <100 mg/dl (objetivo lipídico primario), la proporción de sujetos que alcanzaban otras metas lipídicas (no-HDL-C <130 mg/dl, apoB <90 mg/dl o ambas) fue elevada, utilizando tanto la fórmula de Friedewald como la ecuación propuesta por el Centro Johns Hopkins (Tabla 2). Sin embargo, la proporción fue heterogénea cuando se analizó a la población con diferentes niveles de triglicéridos (Tabla 3). La concordancia fue menor cuando se observó a los pacientes en el tercio superior de triglicéridos, tanto para el no-HDL-C, la apoB o ambos.

En el análisis exploratorio de los sujetos con niveles muy bajos de LDL-C (<70 mg/dl), los resultados fueron algo distintos, aunque la muestra analizada fue pequeña. El número de pacientes fue de 105 y 85 cuando se analizaron el LDL-CF y el LDL-CH, respectivamente.

Tabla 1. Correlación y concordancia entre el LDL-C calculado por ambos métodos y otros marcadores lipídicos más precisos para estimar el número de partículas aterogénicas

Correlación, r		
	ApoB, mg/dl	No-HDL-C, mg/dl
LDL-CF, mg/dl	0,852	0,938
LDL-CH, mg/dl	0,887	0,955
Concordancia, κ		
	ApoB, <90 mg/dl	No-HDL-C, <130 mg/dl
LDL-CF, <100 mg/dl	0,573	0,761
LDL-CH, <100 mg/dl	0,607	0,793

Referencias: apoB, apolipoproteína B; LDL-C, colesterol de lipoproteínas de baja densidad; LDL-CF, LDL-C estimado por la fórmula de Friedewald; LDL-CH, LDL-C calculado por la ecuación del Centro Johns Hopkins; no-HDL-C, colesterol no HDL (colesterol de lipoproteínas de alta densidad).

Tabla 2. Proporción de pacientes con un LDL-C <100 mg/dl que cumplen con otras metas lipídicas (n=1.762)

	No-HDL-C, <130 mg/dl	ApoB, <90 mg/dl	Ambas metas
LDL-CF, <100 mg/dl	92,8%	89,8%	87,7%
LDL-CH, <100 mg/dl	95,3%	94,7%	92,7%

Referencias: apoB, apolipoproteína B; LDL-C, colesterol de lipoproteínas de baja densidad; LDL-CF, LDL-C estimado por la fórmula de Friedewald; LDL-CH, LDL-C calculado por la ecuación del Centro Johns Hopkins; no-HDL-C, colesterol no HDL (colesterol de lipoproteínas de alta densidad).

Tabla 3. Proporción de pacientes con un LDL-C <100 mg/dl que cumplen con otras metas lipídicas según el nivel de triglicéridos (n=1.762)

	No-HDL-C, <130 mg/dl	ApoB, <90 mg/dl	Ambas metas
Tercio inferior de triglicéridos (media 64±14 mg/dl)			
LDL-CF, <100 mg/dl	100%	97,8%	97,8%
LDL-CH, <100 mg/dl	100%	98,1%	98,1%
Tercio superior de triglicéridos (media 221±146 mg/dl)			
LDL-CF, <100 mg/dl	69,6%	64,2%	55,2%
LDL-CH, <100 mg/dl	81,8%	79,5%	69,3%

Referencias: apoB, apolipoproteína B; LDL-C, colesterol de lipoproteínas de baja densidad; LDL-CF, LDL-C estimado por la fórmula de Friedewald; LDL-CH, LDL-C calculado por la ecuación del Centro Johns Hopkins; no-HDL-C, colesterol no HDL (colesterol de lipoproteínas de alta densidad).

La correlación entre el LDL-C y el no-HDL-C en pacientes con LDL-CF <70 mg/dl fue pobre (r=0.293), pero mejoró cuando se utilizó el LDL-CH (r=0.592).

Por otra parte, la correlación entre la apoB y el LDL-CF fue muy pobre (r=0.03) y moderada con el LDL-CH (r=0.44). La concordancia entre las metas más exigentes de LDL-C, no-HDL-C y apoB fue moderada al comparar el LDL-CF o el LDL-CH con el no-HDL-C (κ=0.552 y 0.537; respectivamente) y discreta al comparar con la apoB (κ=0.262 y 0.239; respectivamente).

## DISCUSIÓN

La ecuación de Friedewald ha resistido el paso del tiempo a pesar de no considerar la variabilidad interindividual de la relación triglicéridos/VLDL-C y de haber sido desarrollada a partir de una pequeña muestra de pacientes ( $n=448$ )<sup>4</sup>. Si bien se han publicado otras fórmulas para calcular el LDL-C, las mismas utilizan un valor fijo de la relación triglicéridos/VLDL-C, al igual que la ecuación de Friedewald<sup>17-19</sup>. En este trabajo se aplicó en una amplia muestra de pacientes la nueva fórmula para calcular el LDL-C propuesta por el grupo del Johns Hopkins Hospital, que considera un factor de ajuste según la relación triglicéridos/VLDL-C<sup>10</sup>.

Como resultado del análisis se puede observar que la utilización de la nueva fórmula para estimar el LDL-C resultó superior a la fórmula clásica de Friedewald, tanto en los casos que presentaron LDL-C  $<100$  mg/dl como en pacientes con niveles elevados de triglicéridos. En estos dos últimos casos, la fórmula LDL-CH mostró mayor concordancia que la fórmula LDL-CF para predecir las metas recomendadas por las guías internacionales.

La correlación entre el LDL-CF y el LDL-CH fue muy buena y la concordancia fue casi perfecta entre las dos fórmulas empleadas, para clasificar a los pacientes "en meta terapéutica" de LDL-C. El grado de acuerdo fue elevado inclusive en los subgrupos de pacientes especiales, como los obesos o los diabéticos, y solo se observó una leve disminución de la concordancia en el grupo con triglicéridos más elevados.

Los pacientes con sobrepeso, obesidad, diabetes y/o síndrome metabólico pueden presentar un patrón lipídico "metabólico", caracterizado por un nivel de triglicéridos elevado, remanentes de colesterol, HDL-C bajo, además de un mayor número de partículas de LDL-C pequeñas y densas. En prevención primaria resulta necesario analizar con detenimiento el perfil lipídico para ajustar el tratamiento y reducir el riesgo residual. Calcular el LDL-C a través de fórmulas en este grupo puede arrojar datos imprecisos y es entonces donde, en este contexto, cobran importancia el no-HDL-C y la apoB. Múltiples datos epidemiológicos demuestran una clara asociación entre estos dos marcadores y un mayor riesgo cardiovascular<sup>20-21</sup>. Se ha comprobado que el descenso del no-HDL-C mediante intervenciones farmacológicas se asocia con reducción de los eventos cardiovasculares<sup>22</sup>. Varios reportes sugieren que el no-HDL-C y la apoB

serían marcadores con una mejor capacidad predictiva que el propio LDL-C<sup>23-24</sup>. El cálculo del no-HDL-C, a diferencia de la apoB, no requiere un costo adicional. Se encontró una excelente correlación entre el no-HDL-C y la apoB, la concordancia fue sustancial, con una leve disminución principalmente en pacientes con hipertrigliceridemia. Idris y colaboradores analizaron a una población en prevención secundaria y hallaron una correlación sustancial entre el no-HDL-C y la apoB ( $\kappa=0.61-0.62$ )<sup>25</sup>. Sniderman y colaboradores habían demostrado en el año 2003 una excelente correlación entre estos marcadores, en una población norteamericana, pero con una concordancia moderada<sup>16</sup>.

Soran y colaboradores han planteado que la apoB sería un mejor marcador a considerar como "meta terapéutica" en comparación con el LDL-C y/o el no-HDL-C, ya que muchos pacientes que alcanzaban las metas de estos dos últimos marcadores persistían con niveles elevados de apoB<sup>26</sup>. Los hallazgos aquí descriptos muestran que, en los sujetos con un mayor nivel de triglicéridos, el 44.8% de los pacientes con LDL-C  $<100$  mg/dl según la ecuación de Friedewald no alcanzó los puntos de corte para no-HDL-C y apoB. Dicha proporción alcanzó a un 30.7% de los pacientes cuando se calculó el LDL-CH.

Existen reportes<sup>27-28</sup> que observaron limitaciones de la ecuación de Friedewald a valores bajos de LDL-C, donde se subestima el valor real, y un estudio reciente sugirió que este problema puede magnificarse con niveles extremadamente bajos de LDL-C<sup>29</sup>. En el presente análisis la correlación que se observó entre el LDL-CF y los otros marcadores lipídicos (no-HDL-C y apoB) en pacientes con LDL-C  $<70$  mg/dl fue pobre, pero mejoró considerablemente al utilizar el LDL-CH, aunque continuó siendo mucho más baja en comparación con la correlación observada en el total de la población.

Por otro lado, la concordancia fue moderada entre los valores de corte para LDL-C calculado por las dos fórmulas y el no-HDL-C, y discreta entre dicho marcador y la apoB, sugiriendo que el cálculo del LDL-C a través de ambas fórmulas es limitado cuando el valor es  $<70$  mg/dl. Surge la necesidad de realizar futuros trabajos donde se evalúen estas consideraciones en poblaciones con mayor número de casos, en distintas zonas del país.

Mencionamos como debilidades de este trabajo la no inclusión de pacientes en prevención secundaria y

que no fue posible realizar el análisis de pacientes con síndrome metabólico, dado que no siempre se consignó la medición del perímetro de cintura. El análisis exploratorio de la subpoblación con LDL-C <70 mg/dl incluyó pocos registros. Si bien se trabajó con un muestreo de conveniencia, el sesgo puede ser atenuado parcialmente por el alto número de pacientes que participaron en el estudio, dado que cuanto mayor es el tamaño de la muestra, menor es el error de estimación.

## CONCLUSIÓN

La aplicación de la nueva ecuación para calcular el LDL-C sugerida por el Centro Johns Hopkins resultó igual o mejor que la clásica ecuación de Friedewald en pacientes con triglicéridos elevados. La correlación entre el no-HDL-C y la apoB fue excelente y entre el LDL-C calculado por ambos métodos con el no-HDL-C y con la apoB fue muy buena. La concordancia del LDL-C con el no-HDL-C fue sustancial y moderada con la apoB. Esto último sugiere que deberíamos llevar a cabo un perfil lipídico completo para una mejor evaluación de nuestros pacientes. La fórmula LDL-C, en líneas generales, puede considerarse una mejor opción que el tradicional LDL-C, aunque ambos métodos parecen presentar limitaciones en pacientes con niveles muy bajos de LDL-C.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, *et al.*; National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004 Jul 13; 110 (2): 227-39.
2. Authors/Task Force Members: Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, *et al.* 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis*. 2016 Sep; 252: 207-74.
3. Sociedad Argentina de Lípidos. Guía de práctica clínica de la Sociedad Argentina de Lípidos sobre diagnóstico y tratamiento de las dislipemias en adultos 2016. Disponible en: <http://www.lipidos.org.ar>
4. 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 Jun; 18 (6): 499-502.
5. DeLong DM, DeLong ER, Wood PD, Lippel K, Rifkind BM. A comparison of methods for the estimation of plasma low- and very low-density lipoprotein cholesterol. The Lipid Research Clinics Prevalence Study. *JAMA*. 1986 Nov 7; 256 (17): 2372-77.
6. 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 Feb; 48 (2): 236-54.
7. Lindsey CC, Graham MR, Johnston TP, Kiroff CG, Freshley A. A clinical comparison of calculated versus direct measurement of low-density lipoprotein cholesterol level. *Pharmacotherapy*. 2004 Feb; 24 (2): 167-72.
8. Tighe DA, Ockene IS, Reed G, Nicolosi R. Calculated low density lipoprotein cholesterol levels frequently underestimate directly measured low density lipoprotein cholesterol determinations in patients with serum triglyceride levels < or =4.52 mmol/l: an analysis comparing the LipiDirect magnetic LDL assay with the Friedewald calculation. *Clin Chim Acta*. 2006 Mar; 365 (1-2): 236-42.
9. Rubiés-Prat J, Reverter JL, Sentí 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 Aug; 16 (8): 1081-6.
10. 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*. 2013 Nov 20; 310 (19): 2061-8.
11. Cortés-Reyes E, Rubio-Romero JA, Gaitán-Duarte H. Métodos estadísticos de evaluación de

la concordancia y la reproducibilidad de pruebas diagnósticas. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología*. 2010; 61 (3): 247-55.

12. Anderson TJ, Grégoire J, Hegele RA, Couture P, Mancini GB, McPherson R, et al. 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol*. 2013 Feb; 29 (2): 151-67.

13. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology. Guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. Disponible en: <https://www.aace.com/files/lipid-guidelines.pdf>

14. Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, Orringer CE, Bays HE, Jones PH, et al. National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1 - executive summary. *J Clin Lipidol*. 2014 Sep-Oct; 8 (5): 473-88.

15. Hermans MP, Sacks FM, Ahn SA, Rousseau MF. Non-HDL-cholesterol as valid surrogate to apolipoprotein B100 measurement in diabetes: Discriminant Ratio and unbiased equivalence. *Cardiovasc Diabetol*. 2011 Feb 28; 10: 20.

16. Sniderman AD, St-Pierre AC, Cantin B, Dagenais GR, Després JP, Lamarche B. Concordance/discordance between plasma apolipoprotein B levels and the cholesterol indexes of atherosclerotic risk. *Am J Cardiol*. 2003 May 15; 91 (10): 1173-7.

17. Anandaraja S, Narang R, Godeswar R, Lakshmy R, Talwar KK. Low-density lipoprotein cholesterol estimation by a new formula in Indian population. *Int J Cardiol*. 2005 Jun 22; 102 (1): 117-20.

18. Chen Y, Zhang X, Pan B, Jin X, Yao H, Chen B, et al. A modified formula for calculating low-density lipoprotein cholesterol values. *Lipids Health Dis*. 2010 May 21; 9: 52.

19. De Cordova CM, de Cordova MM. A new accurate, simple formula for LDL-cholesterol estimation based on directly measured blood lipids from a large cohort. *Ann Clin Biochem*. 2013 Jan; 50 (Pt 1): 13-9.

20. Packard CJ, Saito Y. Non-HDL cholesterol as a measure of atherosclerotic risk. *J Atheroscler Thromb*. 2004; 11 (1): 6-14.

21. McQueen MJ, Hawken S, Wang X, Ounpuu S, Sniderman A, Probstfield J, et al.; INTERHEART study investigators. Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins as risk markers of myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): a case-control study. *Lancet*. 2008 Jul 19; 372 (9634): 224-33.

22. Robinson JG, Wang S, Smith BJ, Jacobson TA. Meta-analysis of the relationship between non-high-density lipoprotein cholesterol reduction and coronary heart disease risk. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Jan 27; 53 (4): 316-22.

23. Sniderman AD, Williams K, Contois JH, Monroe HM, McQueen MJ, de Graaf J, et al. A meta-analysis of low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein B as markers of cardiovascular risk. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2011 May; 4 (3): 337-45.

24. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, Pedersen TR, LaRosa JC, Nestel PJ, et al. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis. *JAMA*. 2012 Mar 28; 307 (12): 1302-9.

25. Idris I, Tate H, Ahmad A, McCormack T. Concordance between plasma apolipoprotein B levels and cholesterol indices among patients receiving statins and nonstatin treatment: Post-hoc analyses from the U.K. InPractice study. *J Clin Lipidol*. 2011 Jul-Aug; 5 (4): 316-23.

26. Soran H, France MW, Kwok S, Dissanayake S, Charlton-Menys V, Younis NN, et al. Apolipoprotein B100 is a better treatment target than calculated LDL and non-HDL cholesterol in statin-treated patients. *Ann Clin Biochem*. 2011 Nov; 48 (Pt 6): 566-71.

27. Scharnagl H, Nauck M, Wieland H, März W. The Friedewald formula underestimates LDL cholesterol at low concentrations. *Clin Chem Lab Med*. 2001 May; 39 (5): 426-31.

28. Quispe R, Hendrani A, Elshazly MB, Michos ED, McEvoy JW, Blaha MJ, et al. Accuracy of low-density lipoprotein cholesterol estimation at very low levels. *BMC Med*. 2017 Apr 20; 15 (1): 83.

29. Meeusen JW, Snozek CL, Baumann NA, Jaffe AS, Saenger AK. Reliability of calculated low-density lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol*. 2015 Aug 15; 116 (4): 538-40.