

UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO

"MÉTODO ANALÍTICO Y APLICACIÓN DE FÓRMULAS EN LA DETERMINACIÓN DE COLESTEROL LDL"

Requisito previo para optar por el Título de Licenciada en Laboratorio Clínico

Modalidad: Artículo Científico

Autora: Hinojosa Peralta Alison Lizbeth

Tutora: Bqf. Mg. Pacha Jara Ana Gabriela

Ambato – Ecuador

Agosto 2024

APROBACIÓN DEL TUTOR

En mi calidad de Tutora del Artículo Científico sobre el tema:

"MÉTODO ANALÍTICO Y APLICACIÓN DE FÓRMULAS EN LA DETERMINACIÓN DE COLESTEROL LDL" desarrollado por Hinojosa Peralta Alison Lizbeth, estudiante de la Carrera de Laboratorio Clínico, considero que reúne los requisitos técnicos, científicos y corresponden a lo establecido en las normas legales para el proceso de graduación de la Institución; por lo mencionado autorizo la presentación de la investigación ante el organismo pertinente, para que sea sometido a la evaluación de docentes calificadores designados por el H. Consejo Directivo de la Facultad de Ciencias de la Salud.

Ambato, agosto 2024

LA TUTORA



Firmado electrónicamente por:
ANA GABRIELA PACHA JARA

Bqf. Mg. Pacha Jara Ana Gabriela

AUTORÍA DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

Los criterios emitidos en el Artículo de Revisión **"MÉTODO ANALÍTICO Y APLICACIÓN DE FÓRMULAS EN LA DETERMINACIÓN DE COLESTEROL LDL"**, como también los contenidos, ideas, análisis, conclusiones, son de autoría y exclusiva responsabilidad de la compareciente, los fundamentos de la investigación se han realizado en base a recopilación bibliográfica y antecedentes investigativos

Ambato, agosto 2024

LA AUTORA



Hinojosa Peralta Alison Lizbeth

CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR

Yo, Bqf. Mg. Pacha Jara Ana Gabriela con CC:1804115366 en calidad de autora y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación **"Método analítico y aplicación de fórmulas en la determinación de colesterol LDL"**, Autorizo a la Universidad Técnica de Ambato, para que haga de este Artículo de Revisión o parte de él, un documento disponible con fines netamente académicos para su lectura, consulta y procesos de investigación.

Cedo una licencia gratuita e intransferible, así como los derechos patrimoniales de mi Artículo de Revisión a favor de la Universidad Técnica de Ambato con fines de difusión pública; y se realice su publicación en el repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, siempre y cuando no suponga una ganancia económica y se realice respetando mis derechos de autora, sirviendo como instrumento legal este documento como fe de mi completo consentimiento.

Ambato, agosto 2024

Firmado electrónicamente por:
ANA GABRIELA PACHA JARA

.....

Bqf. Mg. Pacha Jara Ana Gabriela

CC: 1804115366

CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR

Yo, Hinojosa Peralta Alison Lizbeth con CC:0504283367 en calidad de autora y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación **"Método analítico y aplicación de fórmulas en la determinación de colesterol LDL"**, Autorizo a la Universidad Técnica de Ambato, para que haga de este Artículo de Revisión o parte de él, un documento disponible con fines netamente académicos para su lectura, consulta y procesos de investigación.

Cedo una licencia gratuita e intransferible, así como los derechos patrimoniales de mi Artículo de Revisión a favor de la Universidad Técnica de Ambato con fines de difusión pública; y se realice su publicación en el repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, siempre y cuando no suponga una ganancia económica y se realice respetando mis derechos de autora, sirviendo como instrumento legal este documento como fe de mi completo consentimiento.

Ambato, agosto 2024



Firmado electrónicamente por:
ALISON LIZBETH
HINOJOSA PERALTA

.....

Hinojosa Peralta Alison Lizbeth

CC: 0504283367

APROBACIÓN DEL TRIBUNAL EXAMINADOR

Los miembros del Tribunal Examinador, aprueban en el informe del trabajo de titulación: **"Método analítico y aplicación de fórmulas en la determinación de colesterol LDL",** de Hinojosa Peralta Alison Lizbeth, estudiante de la Carrera de Laboratorio Clínico.

Ambato, Junio 2024

Parar su constancia firma

……

Presidente

....…… ...……

1er Vocal 2 do Vocal

Revista Científica Arbitrada Multidisciplinaria
PENTACIENCIAS
e-ISSN: 2806-5794
https://editorialalema.org/index.php/pentaciencias

CARTA DE ACEPTACIÓN PARA PUBLICACIÓN DE ARTÍCULO

Dra. Leonor de la Concepción Moreno Suárez
Directora del Comité Editorial-Jefe
alema.pentaciencias@gmail.com

Ecuador, 3 de Junio del 2024

EDITORIAL ALEMA INTERNACIONAL ORG

Estimados colegas:

Alison Lizbeth Hinojosa Peralta [1*], Ana Gabriela Pacha Jara [2]

[1] Universidad Técnica de Ambato. Facultad Ciencias de la Salud. Carrera de Laboratorio Clínico. Latacunga-Cotopaxi. Ecuador. Correo: ahinojosa3367@uta.edu.ec
[2] Universidad Técnica de Ambato. Facultad Ciencias de la Salud. Carrera de Laboratorio Clínico Ambato-Tungurahua. Ecuador. Correo: agpachaj@uta.edu.ec

Me complace informarle que después del proceso de revisión por pares, el artículo **"Método analítico y aplicación de fórmulas en la determinación de colesterol LDL "** ha sido **ACEPTADO** para ser publicado por la Revista Científica Arbitrada Multidisciplinaria **PENTACIENCIAS** en su Vol. 6, No.4 (Edición Especial II), 2024. e-ISSN: 2806-5794.

Saludos cordiales



Dra. Leonor de la Concepción Moreno Suárez
Revista Científica Arbitrada Multidisciplinaria PENTACIENCIAS
Directora del Comité Editorial-Jefe

DEDICATORIA

El presente trabajo se lo dedico a mis padres, Franklin y Teresa, que son el pilar indispensable en mi vida. La formación personal y profesional se los debo a ellos, quienes con mucho esfuerzo me han brindado su apoyo a lo largo de mi vida. Mi profundo agradecimiento y amor a mis maravillosos padres.

A mi hermana Kath, que es esa fortaleza que me anima cada día a ser mejor, su alegría y sus consejos me han acompañado en todo este tiempo y agradezco por ello. A mi hermano John, por acompañarme cada día con su cariño y motivación para ser mejor cada día.

Dedico mi esfuerzo y logros a mi querida Familia, su apoyo y amor son invaluables para mí.

Alison Lizbeth Hinojosa Peralta

AGRADECIMIENTO

Considero que Dios es la base de mi vida y sin él nada sería posible, la salud, sabiduría y amor que me brinda me ha permitido llegar a este logro profesional. Agradezco por llevar una vida encaminada y guiada por Dios, que es el motor de mi vida.

Un agradecimiento especial a mi familia por sus consejos, compañía y cariño que siempre me han brindado de manera incondicional. Me enseñaron a esforzarme y trabajar en las metas que me he planteado y que hoy es una realidad.

Mi gratitud a mi tutora Anita Pacha, que ha sido mi guía en esta etapa, su orientación, apoyo y consejos han sido esenciales para culminar exitosamente el presente artículo.

Finalmente, expreso mi agradecimiento y cariño a la familia que uno escoge. Mis amigos, aunque han sido pocos, son suficientes en mi vida, los momentos que hemos compartido me han llenado de alegría. Karen, Sandra, Vivi, Naty, Fati y Jhona son personas extraordinarias cada uno con su esencia y valoro la dicha de haber compartido mi carrera con ustedes, hicieron que esta etapa sea maravillosa, hemos disfrutado, aprendido y crecido juntos.

¡Deseo que no nos vaya bien, sino excelente en nuestra vida profesional en la que nos seguiremos acompañando!

Alison Lizbeth Hinojosa Peralta

“MÉTODO ANALÍTICO Y APLICACIÓN DE FÓRMULAS EN LA DETERMINACIÓN DE COLESTEROL LDL”

RESUMEN

En el laboratorio clínico, la evaluación del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad es un parámetro crítico en el diagnóstico de enfermedades cardiovasculares. El presente trabajo de revisión bibliográfica tiene un diseño documental que recopiló información publicada de los últimos cinco años sobre el colesterol LDL. El objetivo fue comparar los métodos directos con las fórmulas en la cuantificación de colesterol LDL, para identificar el método más preciso en la práctica clínica. El punto relevante de este estudio es que los laboratorios utilizan frecuentemente las fórmulas debido a la simplicidad de los cálculos matemáticos, sin embargo, se ha observado que en niveles elevados de triglicéridos las fórmulas son inexactas. Se concluye que los ensayos homogéneos tienen mayor precisión que las fórmulas de estimación de colesterol LDL.

PALABRAS CLAVE: MÉTODO ANALÍTICO; COLESTEROL LDL; ULTRACENTRIFUGACIÓN; LIPOPROTEÍNA

“MÉTODO ANALÍTICO Y APLICACIÓN DE FÓRMULAS EN LA DETERMINACIÓN DE COLESTEROL LDL”

ABSTRACT

In the clinical laboratory, the evaluation of low-density lipoprotein cholesterol is a critical parameter in the diagnosis of cardiovascular disease. The present literature review work has a documentary design that compiled published information from the last five years on LDL cholesterol. The objective was to compare direct methods with formulas in the quantification of LDL cholesterol, in order to identify the most accurate method in clinical practice. The relevant point of this study is that laboratories frequently use formulas due to the simplicity of the mathematical calculations, however, it has been observed that in elevated triglyceride levels the formulas are inaccurate. The conclusion is that homogeneous assays are more accurate than LDL cholesterol estimation formulas.

KEYWORDS: ANALYTICAL METHOD; LDL CHOLESTEROL; ULTRACENTRIFUGATION; LIPOPROTEINS.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas (ECV) son un problema de salud a nivel mundial. En América Latina y el Caribe, representan el 31% del total de causas de muerte (Carrero González et al., 2020). La concentración plasmática del colesterol contenido en las lipoproteínas de baja densidad (c-LDL), es un parámetro importante que está asociado con el aumento de riesgo de infarto de miocardio o muerte de causa cardiovascular (Pavón et al., 2024).

El método de referencia para determinar el c-LDL es la beta-cuantificación; no obstante, su uso es limitado debido a que implica un proceso de ultracentrifugación, emplea una metodología laboriosa, requiere mucho tiempo y de grandes volúmenes de muestra, por lo que los laboratorios de rutina no lo utilizan (Orejón & Ricra, 2020). Otro método es la determinación directa a través de ensayos homogéneos, permiten una automatización completa, emplean reactivos que miden selectivamente el c-LDL y tienen buena concordancia con el método de referencia (Flores, 2023). En el laboratorio clínico, este método no es utilizado debido a los altos costos de los reactivos y a la falta de validación para la cuantificación del c-LDL (Brownstein & Martin, 2020).

El c-LDL puede ser medido de forma indirecta mediante el uso de fórmulas, aunque es muy práctico y no requiere un costo para su cálculo, cada fórmula presenta límites de precisión. Arrobas et al. (2023) en su artículo "Documento de consenso para la determinación e informe del perfil lipídico en laboratorios clínicos españoles" mencionan que la fórmula más utilizada por los laboratorios es la de Friedewald, que mantiene su precisión en valores de triglicéridos (TG) <150 mg/dL, y c-LDL >100 mg/dL, además, se necesita una muestra en ayunas para mayor confiabilidad. La fórmula de Martin-Hopkins puede ser utilizada en muestras sin ayuno y en pacientes con TG entre 150 a 400 mg/dL. La ecuación de Sampson, conocida como la fórmula de los National Institutes of Health de los Estados Unidos de Norteamérica, emplea una ecuación más compleja y presenta resultados similares a la de Martin-Hopkins para pacientes con TG<400 mg/dL, por ello, el uso de fórmulas tiene menor confiabilidad en la determinación de colesterol LDL (Arrobas Velilla et al., 2023).

Según Hong et al. (2023) en su artículo "Modificación intuitiva de la fórmula de Friedewald para cálculo de colesterol LDL" indican que en concentraciones de TG >400 mg/dL las fórmulas no son aplicables, debido a que el cálculo del c-LDL en muestras muy lipémicas es inexacto. En el caso de concentraciones elevadas de TG es recomendable utilizar métodos homogéneos, que son métodos automatizados que cumplen con los criterios de precisión, sesgo y

error total establecidos por el NCEP (National Cholesterol Education Program) (Flores, 2023).

Los laboratorios clínicos suelen emplear la ecuación de Friedewald para cuantificar el c-LDL; sin embargo, su precisión se ve limitada en pacientes con valores elevados de TG. Tanto los métodos directos como indirectos en la determinación de c- LDL buscan identificar el posible riesgo de enfermedades cardiovasculares. Esto se debe a que el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad se acumula en las paredes de las arterias y con el tiempo, se forman placas ateroescleróticas (Cordova et al., 2020).

La presente revisión bibliográfica tiene como propósito comparar la medición directa con el uso de fórmulas para determinar el método más preciso en la cuantificación de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (c-LDL).

MÉTODOS

Se realizó una revisión de la literatura, a través de una búsqueda en bases de datos como Scielo, Scopus, PubMed, Elsevier y repositorios de universidades. Se recopiló información de datos válidos y actualizados sobre el método analítico y aplicación de fórmulas en la determinación de colesterol LDL. Se incluyeron todos los artículos disponibles de forma gratuita, que estén en idioma español o inglés y que no excedan los últimos 5 años, desde 2019 hasta 2024. Se excluyeron los artículos incompletos, duplicados y aquellos que tengan poca relevancia sobre el tema.

DESARROLLO

Lípidos y lipoproteínas

Los lípidos son biomoléculas esenciales para la funcionalidad adecuada del organismo. Provienen de dos vías, sea exógena a través de la dieta o endógena por síntesis hepática. Estas biomoléculas son insolubles en agua y deben ser transportadas hacia los tejidos a través de lipoproteínas (LP) (Osorio et al., 2020). Las lipoproteínas son moléculas que transportan lípidos en forma de colesterol libre, ésteres de colesterol, triglicéridos, fosfolípidos y vitaminas liposolubles (Carrero González et al., 2020). Existen cinco tipos basados en su densidad: Quilomicrones (QM), LP de muy baja densidad (VLDL), LP de baja densidad (LDL), LP de densidad intermedia (IDL), y LP de alta densidad (HDL) (Osorio et al., 2020).

Las apolipoproteínas son el componente más importante de las lipoproteínas a nivel estructural y funcional, actúan como ligando de receptores celulares que pueden activar o inhibir enzimas. La concentración de lipoproteínas plasmáticas se calcula a partir de su contenido de colesterol; el colesterol total (CT) se distribuye en las 3 clases principales de LP: VLDL, LDL y HDL (Mach et al, 2020).

Lipoproteína de baja densidad (LDL)

Es una partícula micelar con forma esférica de 20 nm y una densidad promedio de 1.019 a 1.063 g/mL. Está compuesta por un 35% de ésteres de colesterol, 12% de colesterol, 8% de triglicéridos y 20% de fosfolípidos. Transporta la mayor cantidad de colesterol a los tejidos periféricos y es la lipoproteína que permanece más tiempo en circulación sanguínea (Quispe, 2022). Su principal apolipoproteína es la ApoB-100, mantiene la estructura de LDL y a nivel funcional, sirve como ligando para los receptores hepáticos de LDL, lo que permite su eliminación del plasma (Machulsky & Berg, 2023)

Las lipoproteínas que contienen ApoB con un diámetro inferior a 70 nm pueden atravesar la barrera endotelial, se quedan retenidas y permiten la acumulación de lípidos. Esta acumulación forma un ateroma que con el tiempo crece y progresa en placas ateroescleróticas (Mach et al, 2020).

Las partículas LDL pequeñas y densas tienen menor afinidad por el receptor LDL, se vuelven más susceptibles a la oxidación que favorece el proceso de aterogénesis (Hernández-Mijares et al., 2019). Según la investigación realizada por Rivero y colaboradores (2020), el c-LDL al exceder el tiempo en circulación, se oxida y es fagocitado por los macrófagos que posteriormente se convierten en células espumosas. La acumulación de estas células en las paredes de las arterias permite el desarrollo de la conocida placa ateroesclerótica.

Chapman et al. (2021) destacan que la concentración de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) se ha convertido en un criterio clínico. Permite evaluar tanto el riesgo cardiovascular (RCV) como el objetivo terapéutico, debido a que las partículas de LDL participan en la fisiopatología de la enfermedad cardiovascular ateroesclerótica.

Patologías

Dislipidemias

Las dislipidemias o hiperlipidemias son el aumento de la concentración de lípidos en sangre. Se caracterizan por niveles elevados de colesterol o hipercolesterolemia, incremento de los triglicéridos o hipertrigliceridemia y concentraciones anormales de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y lipoproteínas de baja densidad (LDL) (Carrero González et al., 2020). La alteración de sus concentraciones aumentan el RCV, que es la probabilidad de sufrir un evento cardiaco en un periodo determinado de tiempo (Pavía-López et al., 2022).

Ateroesclerosis

Es una enfermedad lenta y progresiva que se caracteriza por la acumulación de lípidos y tejido fibrótico en las arterias de gran calibre. Este proceso inicia con el atrapamiento del colesterol LDL en la matriz subendotelial; posteriormente, sufre procesos de oxidación y es captado por los macrófagos, que se

convierten en células espumosas al adquirir alto contenido de colesterol. Inicialmente, se producen lesiones ateroescleróticas que constituyen un microambiente con alta actividad inflamatoria (Diaz et al., 2019). La ateroesclerosis se considera la base del desarrollo de enfermedades cardiovasculares como cardiopatías, insuficiencia coronaria e infarto agudo de miocardio (Fernández et al., 2022).

Perfil Lipídico

También conocido como lipidograma, es un conjunto de determinaciones analíticas de laboratorio que mide la concentración de los distintos lípidos en sangre (Rodríguez & Romero, 2023). Es una prueba del área de Bioquímica clínica que se realiza en suero sanguíneo. Este examen consta de la medición de 4 parámetros: colesterol total (CT), colesterol de lipoproteínas de alta densidad (c-HDL), colesterol de lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) y triglicéridos (TG) (Quispe, 2022). El perfil lipídico es útil en el diagnóstico de enfermedades cardiovasculares y ateroescleróticas. La principal alteración en el perfil lipídico se asocia a niveles elevados de CT, TG, c-LDL y bajos niveles de c-HDL; estas concentraciones anormales son importantes en la identificación de enfermedades cardiovasculares (Pavón et al., 2024). A continuación, en la Tabla 1 se detalla los valores deseados de CT, c-HDL y TG, que el laboratorio esperaría encontrar para descartar enfermedades.

Tabla 1. Valores lipídicos deseables en adultos.

Parámetro	Valores en adultos
Colesterol total	<200 mg/dL
Colesterol-HDL	>50 mg/dL (mujeres)
	>40 mg/dL (hombres)
Triglicéridos	TG <150 mg/dL en ayunas
	TG <175 mg/dL no en ayunas

Fuente: (Arrobas Velilla et al., 2023)

Además, Arrobas y colaboradores (2023) concuerdan que el perfil lipídico básico incluye el CT, TG, c-HDL y c-LDL, siendo este último parámetro la lipoproteína más aterogénica y el objetivo terapéutico para el manejo del RCV. Dependiendo del RCV que tenga el paciente, el médico establece una meta de concentración de c-LDL para controlar el riesgo y evitar su progresión.

Para asegurar la calidad de este examen de rutina, se debe llevar a cabo los procedimientos preanalíticos de manera correcta, ya que hasta el 75% de los errores en los laboratorios se relacionan con esta etapa (Benozzi et al., 2019). En lo que respecta a la evaluación del perfil lipídico, existe gran controversia en la etapa preanalítica sobre si la muestra sanguínea debe tomarse en ayunas o no.

Consideraciones de ayuno

Muñóz y colaboradores (2019) en su artículo, indican que el perfil lipídico postprandial genera información más relevante que en ayunas, debido a que en ese estado se encuentran las lipoproteínas tanto hepáticas como intestinales. El estado postprandial es una herramienta sensible de detección de riesgo temprano de enfermedades en pacientes aparentemente sanos (Keirns et al., 2021). Benozzi y colaboradores (2019) coinciden con el estado postprandial. En su investigación con el tema "¿Es necesario el ayuno para la determinación del perfil lipídico?", evaluaron los cambios postprandiales de los lípidos. Observaron un aumentó de 26 mg/dL en los TG con respecto al valor basal. Este incremento puede deberse a la falta de estandarización de los alimentos, lo que genera heterogeneidad en los valores. Además, los TG al ser lípidos de origen exógeno son los primeros en ser metabolizados por el organismo, por ello, aumentan rápidamente en las tres primeras horas. Los autores concluyeron que es innecesario el ayuno para la determinación del perfil lipídico y que el aumento de los TG no tiene relevancia clínica.

En el artículo publicado por Tse y colaboradores (2022), titulado "Lípidos sin ayuno" resaltan las directrices internacionales sobre la prueba de lípidos. Determinan que varias sociedades a nivel mundial han recomendado realizar pruebas de lípidos sin ayuno porque es más representativo en el riesgo cardiovascular. A pesar de señalar que los TG aumentan tras la ingesta y podrían llevar a un cálculo erróneo de c-LDL, concuerdan con Benzonni (2019) y reafirman que el aumento en los valores de TG es clínicamente insignificante. Concluyen que el perfil lipídico no requiere ayuno y sugieren que solo en el caso de valores de TG >4,5 mmol/L se repita la prueba en ayunas para confirmar su valor (Tse et al., 2022).

Por otro lado, Carbayo (2020) discrepa y considera que si se trata de evaluar el riesgo de un paciente en específico y el propósito es cuantificar el c-LDL, debería haber entre 8 a 10 horas de ayuno. Además, recomienda hasta 12 horas de ayuno si se sabe que el paciente padece hipertrigliceridemia. Arrobas y colaboradores (2023), concuerdan con la necesidad de ayuno y mencionan que en caso de encontrar una concentración de TG de 400 mg/dL o superior, debe repetirse la determinación del perfil lipídico en ayunas con el fin de confirmar tanto los valores de TG como de c-LDL.

Después de evaluar todos los puntos de vista de las investigaciones, se considera que el ayuno no es un requisito para la evaluación inicial del perfil lipídico, debido a que los parámetros no cambian significativamente. Sin embargo, en pacientes que no estén en ayunas y presenten valores de TG >400 mg/dL se recomienda repetir el examen en ayunas como método de confirmación.

Determinación de c-LDL

En el laboratorio clínico se considera que el parámetro crítico en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares son los niveles de c-LDL, por tanto, la metodología para su cuantificación debe ser precisa, exacta y reproducible (Chapman et al., 2021). En cuanto a las pruebas diagnósticas para determinar el analito en suero, se encuentra el método de referencia que es la beta-cuantificación, métodos directos mediante ensayos homogéneos y métodos indirectos a través de ecuaciones de estimación de c-LDL (Basir et al., 2020). El Programa de Educación Nacional sobre el Colesterol (NCEP), redactado por un grupo de expertos, recomienda lineamientos aceptados a nivel internacional. Esta guía establece que todos los métodos de determinación de c-LDL deben asegurar los parámetros de calidad, donde se permite una imprecisión máxima de < ±4%, inexactitud < ±4% y error total < ±12% (Orejón & Ricra, 2020).

Métodos de medición de c-LDL

Beta cuantificación

Es el método de referencia (Gold-standard) para la medición de c-LDL. Utiliza un proceso de ultracentrifugación analítica, que permite separar los tipos de lipoproteínas con base en su densidad. Los quilomicrones (CM) tienen la menor densidad <95 g/mL, las VLDL tienen una densidad entre 0.95-1.006 g/mL, las LDL están entre 1.019-1.063 g/mL y las HDL tienen la mayor densidad 1.21 g/mL (Arrobas Velilla et al., 2023). Este método permite eliminar CM, colesterol de lipoproteínas de muy baja densidad (c-VLDL) y medir en el sobrenadante el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) y el colesterol de alta densidad (c-HDL) (Yano et al., 2019). Las partículas serán detectadas según el rango de densidad en el que se encuentren después de la ultracentrifugación (Flores, 2023). A pesar de ser el método de referencia, se considera que no es adecuado para cuantificar el c-LDL como prueba de laboratorio de rutina. Las principales razones son la instrumentación costosa, procedimiento complejo, requiere mucho tiempo y de grandes volúmenes de muestra (Yano et al., 2019).

Ensayos homogéneos directos

Este método surgió en la década de 1990, representa un avance tecnológico en la automatización al medir el colesterol LDL en lugar de calcularlo (Wolska & Remaley, 2020). Estos métodos directos no requieren ultracentrifugación para aislar el c-LDL, sino que emplean productos químicos (Sajja et al., 2021). Utilizan detergentes o componentes que bloquean o solubilizan clases específicas de lipoproteínas (Hong et al., 2023). Estos métodos utilizan reactivos compatibles con analizadores automatizados y presentan una buena

precisión en la cuantificación de c-LDL (Flores, 2023). El principio de la prueba consiste en aislar el LDL de otras lipoproteínas mediante anticuerpos policlonales anti-apo A y anti-apo E que capturan las demás lipoproteínas, o a través de detergentes que solubilizan el colesterol, excepto el c-LDL, que forma una micela selectiva. Posteriormente, se mide el c-LDL mediante una reacción enzimática colorimétrica en un analizador automático (Machulsky & Berg, 2023).

Existe gran variedad de reactivos que han sido fabricados por cada casa comercial, entre ellos, se destaca el ensayo homogéneo Roche. Este ensayo utiliza el método colorimétrico enzimático y emplea dos reactivos. El primer reactivo solubiliza selectivamente las partículas de LDL, mientras que el segundo actúa enzimáticamente. Al final, se forma una sustancia coloreada cuya intensidad es directamente proporcional a la concentración de colesterol en las LDL y se puede medir fotométricamente (Flores, 2023).

Esta medición directa no requiere de una preparación previa de la muestra, lo que conlleva ventajas como la reducción de costos operativos, resultados en menor tiempo, menor imprecisión y requiere pequeños volúmenes de muestra (Apaza, 2022). Además, estos ensayos funcionan correctamente ante niveles altos de TG y no se ven afectados por el estado de ayuno. A pesar de que este método permite una automatización completa en la medición de c-LDL, los laboratorios clínicos no lo utilizan de forma frecuente por varias razones. Los diversos ensayos en ocasiones pueden producir resultados inexactos en pacientes dislipidémicos, existe amplia heterogeneidad de los reactivos y debido a sus altos costos este método se utiliza a partir de casos especiales como TG>400 mg/dL (Wolska & Remaley, 2020).

Método de estimación de c-LDL por fórmulas

Se pude utilizar fórmulas matemáticas para calcular el colesterol LDL, este método no implica ningún costo para el cálculo, solo requiere de los resultados obtenidos de colesterol total (CT), colesterol-HDL (c-HDL) y Triglicéridos (TG). Existen varias fórmulas de estimación de c-LDL, sin embargo, este trabajo se enfoca en las tres ecuaciones más utilizadas (Quispe, 2022).

Fórmula de Friedewald

Fue desarrollada por los hermanos Levy y Fredrickson Friedewald en el año 1972, es una de las fórmulas más utilizadas en los establecimientos de salud para la estimación de c-LDL (Quispe, 2022). La fórmula fue validada con el método de referencia que es la beta cuantificación. El planteamiento de la ecuación utiliza los componentes del perfil lipídico estándar, por lo que requiere los resultados analíticos de cada uno para realizar el cálculo del valor de c-LDL. La ecuación estima el c-LDL a partir de las concentraciones de CT, c-HDL y TG (Lucero et al., 2022).

$$Colesterol\ LDL = CT - HDLc - \frac{TG}{5}$$

(Arrobas Velilla et al., 2023)

Se requiere que los pacientes estén en ayunas, debido a que la ecuación se desarrolló con la idea de que en ayunas hay bajos niveles de quilomicrones o lipoproteínas remanentes, y que el colesterol se distribuye en HDL, LDL o VLDL. En la ecuación el término TG/5 es una estimación del colesterol VLDL, al restar el colesterol HDL y VLDL se puede tener buena estimación del c-LDL (Lucero et al., 2022).

A pesar de que por años ha sido el método de elección por los laboratorios, existen limitaciones significativas. El principal problema en la fórmula de Friedewald es que supone la ausencia de quilomicrones y establece una relación fija entre los TG y el colesterol unido a lipoproteínas de muy baja densidad (c-VLDL) (1/5 en mg/dL; 1/2,2 en mmol/L). Sin embargo, en niveles altos de TG, el termino TG/5 sobreestima el c-VLDL, lo que resulta un cálculo incorrecto de c-LDL (Arrobas Velilla et al., 2023). Por lo tanto, la fórmula de Friedewald es precisa en pacientes con concentración de TG <150 mg/dL y que estén en ayunas de al menos 12 horas para que su cálculo sea confiable (Yano et al., 2019).

Fórmula de Martin-Hopkins

Debido a las limitaciones de la fórmula de Friedewald, en el año 2013 Martin-Hopkins desarrolló una modificación en la fórmula. Se enfocó en mejorar la estimación del c-VLDL al reemplazar el número 5 de la fórmula de Friedewald, por un factor ajustable, el cual se obtiene de una tabla de 180 celdas (Ramasamy et al., 2021). La ecuación plantea dividir los TG por un factor que varía según las concentraciones de TG y del colesterol no asociado a lipoproteínas de alta densidad (C-no-HDL) que presente cada paciente (Arrobas Velilla et al., 2023).

$$Colesterol\ LDL = CT - HDLc - \frac{TG}{Factor\ ajustable}$$

(Ramasamy et al., 2021)

La fórmula de Martin-Hopkins es más precisa que la de Friedewald, especialmente en pacientes con c-LDL bajo <100 mg/dL. Sin embargo, su principal limitación es que para TG >400 mg/dL la ecuación no ha sido validada con la metodología de referencia. Por ello, se desarrolló la ecuación extendida de Martin-Hopkins que utiliza un conjunto adicional de factores para muestras con TG entre 400 y 800 mg/dL (Coverdell et al., 2024). Sin embargo, la implementación de esta fórmula en la mayoría de los sistemas de software de los laboratorios es complejo, requiere de una tabla de búsqueda condicional para obtener los valores óptimos (Wolska & Remaley, 2020).

Fórmula de Sampson

En el año 2020, Sampson y colaboradores desarrollaron una nueva fórmula para estimar el c-LDL. A diferencia de las otras dos ecuaciones, esta utiliza una ecuación cuadrática bivariada que determina la cantidad de TG en comparación con el colesterol en las lipoproteínas. La ecuación de Sampson presenta mayor precisión que las ecuaciones de Friedewald o Martin con el método de referencia, beta cuantificación (Wolska & Remaley, 2020).

$$LDLc = \frac{TC}{0.948} - \frac{HDLc}{0.971} - \left(\frac{TG}{8.56} + \frac{TG \times non\ HDLc}{2140} - \frac{TG^2}{16100}\right) - 9.44\left[\frac{mg}{dL}\right]$$

(Wolska & Remaley, 2020)

En esta ecuación, la parte relacionada con el c-VLDL está entre paréntesis y tiene como variables independientes los TG y el C-no-HDL que permiten estimar de mejor manera el colesterol VLDL. Aunque la ecuación es compleja para realizarla manualmente, se puede automatizar e integrar fácilmente en el sistema informático de los laboratorios, ya que su acceso es gratuito (Martins et al., 2023).

Una de las principales ventajas de este método es su precisión en muestras hipertrigliceridemicas hasta niveles de TG de 800 mg/dL (9,03 mmol/L). Dado que este valor se encuentra cerca del percentil 99 de la distribución poblacional, se reduce la necesidad de muestras en ayunas y el uso de pruebas directas de c-LDL cuando los TG superan los 400 mg/dL. Por lo tanto, la ecuación de Sampson es aplicable en niveles elevados de TG (Lucero et al., 2022).

Nuevas fórmulas

Existen varios estudios sobre nuevas ecuaciones que buscan mejorar la estimación del c-LDL. Se ha considerado añadir la apolipoproteína B (apoB) a las ecuaciones debido a su importancia clínica, ya que es la principal proteína estructural de LDL y VLDL. La concentración de ApoB es directamente proporcional al número de partículas aterogénicas, lo que permite identificar el RCV del paciente. Una ventaja importante en la determinación de ApoB es que no se ve afectada por las condiciones de ayuno (Coniglio, 2021). La nueva ecuación modificada para la estimación de c-LDL, llamada Sampson-NIH mejorado (eS LDL-C), se estableció a través de regresión de mínimos cuadrados. Aunque es similar a la ecuación original de Sampson, presentan cambios puntuales, como diferencias en los coeficientes de las variables y la inclusión de apoB. Además, existe una relación entre los TG y la apoB, lo que hace que la ecuación sea precisa ante niveles elevados de TG (Coverdell et al., 2024).

$$eS\ LDLc = \frac{TC}{1.15} - \frac{HDLc}{1.25} - \frac{TG}{6.99} - \frac{(TG \times NonHDLc)}{1120} + \frac{TG^2}{8910} + \frac{(TG \times ApoB)}{1240} + \frac{ApoB}{4.54} - 4.73$$

(Coverdell et al., 2024)

Perspectivas sobre las fórmulas de estimación

Según Wolska et al. (2020) en su artículo con el tema "¿Valores calculados de colesterol LDL sérico (C-LDL) para bien o para mal?" determinaron que en concentraciones de TG>400 mg/dL tanto la fórmula de Friedewald como la de Martin-Hopkins tienen un error total del 12%, superando el umbral permitido por el NCEP para la estimación de c-LDL. En cuanto a la ecuación de Sampson, parece ser más precisa que la ecuación de Friedewald o de Martin-Hopkins en muestras hipertrigliceridemicas (800 mg/dL) y con bajos niveles de c-LDL, genera mayor precisión en el cálculo de c-LDL (Wolska & Remaley, 2020).

Nordestgaard y sus colaboradores (2020), enfatizan que al estimar el c-LDL mediante las fórmulas de Friedewald o de Martín-Hopkins se necesita realizar pruebas de laboratorio para medir CT, TG y c-HDL. Esto implica tres posibles errores de medición que pueden afectar la precisión del cálculo de c-LDL.

En la investigación realizada por Bolat y colaboradores (2023), se evaluó la precisión de los niveles de c-LDL calculados utilizando las fórmulas de Friedewald, Martin-Hopkins, Martin-Hopkins extendidas y Sampson, en comparación con los obtenidos mediante un ensayo directo. Se utilizó el kit de tercera generación del sistema Roche Cobas 8000 c702. La población de estudio fue diabéticos, prediabéticos y no diabéticos.

Se obtuvo como resultados que la ecuación de Sampson presenta la mayor concordancia con ensayos directos en los umbrales de c-LDL <70 y <100 mg/dL. La fórmula extendida de Martin-Hopkins demostró una mayor concordancia con el método enzimático directo en el umbral ≥190 mg/dL, que define el alto riesgo cardiovascular. Por otro lado, la ecuación de Friedewald mostró la menor concordancia en comparación con el método directo, debido a la inexactitud de la fórmula ante niveles de TG >150 mg/dL. Se determinó que el método directo genera resultados más confiables en la determinación de c-LDL, ya que no se ve afectado por concentraciones elevadas de TG, a diferencia de las fórmulas que presentan limitaciones en dependencia de niveles altos (Bolat et al., 2023).

En cuanto a la nueva fórmula llamada Sampson-NIH mejorado (eS LDL-C), ya existen estudios que evalúan su precisión en la determinación de c-LDL. En una investigación reciente realizada por Coverdell y colaboradores (2024) con el tema "Un método mejorado para estimar el nivel bajo de c-LDL basado en la ecuación mejorada de Sampson-NIH". Se compararon las distintas ecuaciones para estimar valores bajos de c-LDL <100mg/dL con varias concentraciones de TG. De cada ecuación se determinó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (PPV) y valor predictivo negativo (NPV). Estos parámetros

miden la eficacia de las pruebas diagnósticas y mediante el coeficiente de correlación de Matthews normalizado (nMCC) se establece la precisión.

Tabla 2. Evaluación de ecuaciones en varios niveles de triglicéridos para la estimación de c-LDL

Parámetro	N	Sensibilidad	Especificidad	PPV	NPV	nMCC
TG 400 mg/dL						
Friedewald	9483	93.4	86.1	70.8	97.3	86.8
Extendido Martin	9483	82.0	94.1	83.4	93.5	88.2
Sampson	9483	88.7	92.1	80.2	95.7	89.2
Mejorado Sampson	3894	92.6	96.1	89.4	97.3	93.8
TG 800 mg/dL						
Friedewald	10373	92.8	83.5	68.3	96.8	85.2
Extendido Martin	10373	73.4	94.5	83.6	90.3	85.4
Sampson	10373	86.4	91.7	80.0	94.7	88.2
Mejorado Sampson	4115	92.1	95.8	89.2	97.0	93.5
TG 1500 mg/dL						
Friedewald	10611	92.8	82.6	67.7	96.7	84.8
Extendido Martin	10611	70.6	94.6	83.7	89.1	84.4
Sampson	10611	86.1	91.2	79.4	94.4	87.8
Mejorado Sampson	4193	91.9	95.6	89.0	96.8	93.3

*PPV: Valor predictivo positivo; *NPV: Valor predictivo negativo; *nMCC: coeficiente de correlación de Matthews normalizado; *TG: Triglicéridos

Fuente: (Coverdell et al., 2024)

Se identificó que la nueva fórmula eS LDL-C tuvo la mayor especificidad en las tres concentraciones de TG y una sensibilidad casi tan elevada como la que presentó Friedewald. Funciona adecuadamente con valores de TG muy elevados hasta 1500 mg/dL, en precisión superó a todas las ecuaciones y presentó el mejor rendimiento en pacientes con niveles bajos de c-LDL. Se

concluye que la fórmula de eS LDL-C es más precisa que las demás ecuaciones para estimar el valor de c-LDL, por lo que genera resultados confiables en precisión, sensibilidad y especificidad (Coverdell et al., 2024).

Al evaluar los estudios realizados sobre las fórmulas para la estimación de c-LDL, se observa que la fórmula de Friedewald y la de Martin-Hopkins tiene limitaciones significativas. Ambas fórmulas a partir de concentraciones de TG >400 mg/dL generan inexactitud por lo que no se deben utilizar. Sin embargo, se destaca la ventaja de la fórmula de Martin-Hopkins que genera resultados precisos en concentraciones de c-LDL bajos <100 mg/dL.

Por otro lado, la ecuación de Sampson muestra mayor precisión para estimar el c-LDL en comparación con las otras dos ecuaciones. Esta ecuación no se ve afectada por niveles bajos de c-LDL y mantiene su precisión hasta concentraciones de TG de 800 mg/dL. Además, la ecuación se puede integrar fácilmente en el sistema informático de los laboratorios. En cuanto a la nueva fórmula denominada Sampson-NIH mejorado, tiene la mayor precisión con respecto a las tres fórmulas antes mencionadas. Sin embargo, requiere de la medición de ApoB que representa un costo adicional a diferencia de las otras fórmulas, por lo que solo se emplearía como método de confirmación ante pacientes con niveles realmente alterados tanto de TG como de c-LDL.

Comparación entre el método analítico y fórmulas

López y Schreier (2019) confirman que los métodos más utilizados para cuantificar el c-LDL en los laboratorios clínicos de rutina, son métodos homogéneos y la estimación por la ecuación de Friedewald. Entre los dos métodos, los laboratoristas optan por utilizar las técnicas de cálculo principalmente por cuestiones económicas. Desde el punto de vista analítico, según Masson y colaboradores (2020), establecen que la mayor diferencia entre el c-LDL medido y el estimado por Friedewald se presenta en niveles bajos de c-LDL <70 mg/dL y en niveles altos de TG>400 mg/dL. En estos casos, la fórmula de Friedewald no estima correctamente el valor de c-LDL, a diferencia de la medición directa que no se ve afectada.

Los niveles bajos de c-LDL están relacionados con las terapias hipolipemiantes, ya que los inhibidores de la proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) tienden a reducir el c-LDL a niveles muy bajos <70 mg/dL. Esto afecta la estimación del colesterol VLDL y en consecuencia subestima el cálculo del c-LDL mediante la fórmula de Friedewald. Clínicamente, el valor erróneo de c-LDL puede conllevar a una clasificación inadecuada del riesgo de ECV (Martins et al., 2023).

Por lo tanto, los ensayos directos producen mejores resultados en la estimación de c-LDL, como también lo afirmó la investigación llevada a cabo por Orejon y colaboradores (2020), en su artículo con el tema “Medición directa versus el valor estimado del colesterol LDL por las ecuaciones de Friedewald, Friedewald modificada y de regresión”. Compararon los valores obtenidos de c-LDL

obtenidos a través del método directo y las fórmulas de estimación. La imprecisión del método directo se evaluó mediante el coeficiente de variación analítica (CV), para ello se midió la concentración de c-LDL en sueros controles BIO-RAD ®. Las diferencias entre las fórmulas y el método directo se analizaron mediante la estadística de correlación de concordancia de Lin (CCC), que combina el coeficiente de correlación (r), que evalúa la precisión y el factor de correlación de sesgo (Cb), que evalúa la exactitud. Las muestras utilizadas incluyeron normolipemia, hipercolesterolemia, hiperlipemia mixta e hipertrigliceridemia.

Los resultados mostraron que el método directo tiene una imprecisión total de 3,3%, la inexactitud fue de -2,2%, valor que se obtuvo de la diferencia entre el valor de c-LDL que provienen de un control de calidad externo internacional (RIQAS) y el valor de consenso del grupo. El error analítico total del método directo fue 5,5% (Orejón & Ricra, 2020). Los resultados del método directo cumplen con las metas de calidad analítica de imprecisión, inexactitud y error total establecidas por las guías del programa de NCEP que determinan valores de <±4%,<±4%, <±12%, respectivamente (Gutiérrez, 2022).

En relación con la fórmula de Friedewald, se observaron claras diferencias en comparación con el método directo. Tanto en precisión como en exactitud, superaron el valor permitido y en pacientes con hipertrigliceridemia mostro un valor de -17,6%, que sobre pasa el error total que establecen las guías NCEP. Concluyen que la fórmula de Friedewald no debería utilizarse cuando los niveles de TG son elevados, debido a que presenta inexactitud a partir de concentraciones >200 mg/dL. En estas condiciones, la fórmula resulta imprecisa para estimar el c-LDL. Por otro lado, los métodos directos no se ven afectados por los altos niveles de TG y cumplen con los estándares de calidad establecidos por el NCEP para la cuantificación de c-LDL (Orejón & Ricra, 2020).

En vista de que las principales limitaciones en la aplicación de fórmulas para la estimación de c-LDL son los niveles bajos de c-LDL <70 mg/dL y/o niveles altos de TG a partir de 400 mg/dL. En la investigación realizada por Zararsiz y colaboradores (2022) con el tema “Validación de las ecuaciones de colesterol de lipoproteínas de baja densidad de Friedewald, Martin-Hopkins y Sampson”, evaluaron la concordancia de las diferentes fórmulas con los valores obtenidos por ensayos homogéneos como Roche, Beckman y Siemens. Los parámetros medidos fueron CT, c-HDL, c-LDL y TG. En Roche Cobas y Beckman Coulter AU5800, todos los analitos se midieron por reacción enzimática colorimétrica. En Siemens Advia 1800, se determinaron los niveles de c-HDL con la reacción de Trinder, el CT, c-LDL y TG mediante reacción enzimática colorimétrica.

Se obtuvo como resultados que entre todas las fórmulas la extendida de Martin-Hopkins presentó la concordancia más significativa con los ensayos homogéneos. Para pacientes con niveles bajos de c-LDL <70 mg/dL, tuvo mayor concordancia con los ensayos de Roche y Siemens. Para niveles

elevados de TG ≥400 mg/dL, la fórmula mostró concordancia con los tres ensayos homogéneos. Por lo tanto, concluyeron que la fórmula extendida de Martin-Hopkins demostró la mayor concordancia en cada ensayo homogéneo en la determinación de c-LDL (Ertürk Zararsız et al., 2022). Sajja y colaboradores (2021) respaldan estos resultados, ya que en su investigación determinaron que la estimación del c-LDL mediante la ecuación extendida de Martin/Hopkins fue más precisa (62,1%) en comparación con las ecuaciones de Friedewald (19,3%) y Sampson (40,4%) para valores de triglicéridos de 400 a 799 mg/dL.

Es importante resaltar que las principales limitaciones que tienen las fórmulas en la estimación de c-LDL se deben a concentraciones alteradas de TG. Esto indica que el laboratorio no debe utilizar las fórmulas indiscriminadamente en todos los pacientes. Por otro lado, los ensayos homogéneos muestran una precisión mayor a las fórmulas y tiene un margen de error total aceptable por el NCEP, por ello su uso debería ser amplio en los laboratorios clínicos.

CONCLUSIONES

En la práctica clínica, es crucial seleccionar las fórmulas para estimar el c-LDL en función de sus límites de precisión. La ecuación de Friedewald se puede usar hasta TG <150 mg/dL y requiere suero en ayunas para mayor confiabilidad. Las fórmulas de Martin-Hopkins y Sampson se emplean principalmente en pacientes con valores de c-LDL < 70 mg/dL y de TG entre 150 y 200 mg/dL, y no requieren suero en ayunas. En el laboratorio clínico el uso de fórmulas es beneficioso en cuanto a costos y tiempo, sin embargo, se debe analizar en qué casos la estimación es suficiente para determinar ECV. Los ensayos homogéneos tienen mayor precisión en comparación con las ecuaciones, debería evaluarse desde el beneficio que tendrá el paciente al medir el c-LDL directamente, en lugar de considerar el costo del ensayo.

Es fundamental que el laboratorio especifique en el informe de resultados si el c-LDL fue medido o estimado, debido a que este parámetro es un criterio clínico tanto para el diagnóstico de ECV como en el objetivo terapéutico.

En conclusión, según las investigaciones, se evidencia que en cualquiera de las ecuaciones hay un margen de error mayor que en los ensayos homogéneos para la cuantificación de c-LDL. Esto indica que ambos métodos presentan un error asociado, por ello, medir o estimar el c-LDL en los laboratorios se convierte en una cuestión de costos si se busca precisión y exactitud. Por lo cual, se recomienda determinar el c-LDL directamente en lugar de calcularlo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Apaza, J. (2022). Correlación entre la concentración de lipoproteína de baja densidad calculada por métodos de Friedewald y Vujovic con el analizador Chemray-120 [Universidad Continental]. https://repositorio.continental.edu.pe/bitstream/20.500.12394/11261/1/IV_FCS_508_TE_Apaza_Condori_2022.pdf

Arrobas Velilla, T., Guijarro, C., Campuzano Ruiz, R., Rodríguez Piñero, M., Valderrama Marcos, J. F., Pérez Pérez, A., Botana López, M. A., Morais López, A., García Donaire, J. A., Obaya, J. C., Castilla Guerra, L., Pallares Carratalá, V., Egocheaga Cabello, I., Salgueira Lazo, M., Castellanos Rodrigo, M. M., Mostaza Prieto, J. M., Gómez Doblas, J. J., & Buño Soto, A. (2023). Documento de consenso para la determinación e informe del perfil lipídico en laboratorios clínicos españoles: ¿Qué parámetros debe incluir un perfil lipídico básico? *Advances in Laboratory Medicine / Avances en Medicina de Laboratorio*, *4*(2), 147-156. https://doi.org/10.1515/almed-2023-0010

Basir, H., Bagheri, S., & Zahedi, M. (2020). *Effect of low serum triglyceride on LDL-cholestrol estimation by friedewald formula*.15(1), 21-28. https://doi.org/10.5281/ZENODO.4074192

Benozzi, S. F., Unger, G., Milano, P. G., Campion, A., & Pennacchiotti, G. L. (2019). ¿Es necesario el ayuno para la determinación del perfil lipídico? *Acta Bioquím Clín Latinoam*. 53(4),469-476. http://www.scielo.org.ar/pdf/abcl/v53n4/v53n4a07.pdf

Bolat, S., Ertürk Zararsız, G., Doğan, K., Kochan, N., Yerlitaş, S. I., Cephe, A., Zararsız, G., & Cicero, A. F. G. (2023). Concordance of LDL-C Estimating Equations with Direct Enzymatic Measurement in Diabetic and Prediabetic Subjects. *Journal of Clinical Medicine*, *12*(10), 3570. https://doi.org/10.3390/jcm12103570

Brownstein, A. J., & Martin, S. S. (2020). More accurate LDL-C calculation: Externally validated, guideline endorsed. *Clinica Chimica Acta*, *506*, 149-153. https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.03.030

Carbayo-Herencia, E. P., & Carbayo-Herencia, J. A. (2020). Las actuales guías en el manejo de las dislipidemias europeas y estadounidenses no están de acuerdo en sus objetivos y recomendaciones. *Journal of Negative and No Positive Results*, *6*(7), 898-925. https://doi.org/10.19230/jonnpr.4051

Carrero González, C. M., Navarro Quiroz, E. A., Lastre-Amell, G., Oróstegui-Santander, M. A., González, G. E., Sucerquia, A., & Sierra Carrero, L. L. (2020). Dislipidemia como factor de riesgo cardiovascular: *Uso de probióticos en la terapéutica nutricional*. https://doi.org/10.5281/ZENODO.4068226

Chapman, M. J., Giral, P., & Therond, P. (2021). LDL Cholesterol: 'The Times They Are A-Changin'. *Clinical Chemistry*, *66*(9), 1136-1139. https://doi.org/10.1093/clinchem/hvaa110

Coniglio, R. I. (2021). Apolipoproteína B: sus ventajas en el manejo del riesgo cardiovascular aterosclerótico. *Acta Bioquím Clín Latinoam*. 55(1):11-20. https://www.redalyc.org/journal/535/53566167003/53566167003.pdf

Cordova, C. M. M., Portal, A. S., & Cordova, M. M. (2020). Martin's, Friedewald's and Cordova's formulas compared to LDL-C directly measured in Southern Brazil. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, *56*(1). https://doi.org/10.5935/1676-2444.20200003

Coverdell, T. C., Sampson, M., Zubirán, R., Wolska, A., Donato, L. J., Meeusen, J. W., Jaffe, A. S., & Remaley, A. T. (2024). An improved method for estimating low LDL-C based on the enhanced Sampson-NIH equation. *Lipids in Health and Disease*, *23*, 43. https://doi.org/10.1186/s12944-024-02018-y

Diaz, C. E., Aguilar, I. M., & Bohórquez, G. B. (2019). Evaluación de la estabilidad de la placa ateroesclerótica en la estimación del riesgo cardiovascular. *Revista Latinoamericana de Hipertensión*, *14*(6). https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=170262862013

Ertürk Zararsız, G., Bolat, S., Cephe, A., Kochan, N., Yerlitaş, S. İ., Doğan, H. O., & Zararsız, G. (2022). Validation of Friedewald, Martin-Hopkins and Sampson low-density lipoprotein cholesterol equations. *PloS One*, *17*(5), e0263860. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0263860

Fernández, G., Díaz-Perera, C. A., & Pérez, E. A. (2022). Enfermedades consecuentes de la aterosclerosis en población atendida por cuatro consultorios médicos. *Revista Cubana de Medicina. 61(4):e1625. http://scielo.sld.cu/pdf/med/v61n4/1561-302X-med-61-04-e1625.pdf_*

Flores, S. R. (2023). *Colesterol LDL sérico estimado por tres fórmulas comparado con medición directa, en adultos mayores, en un laboratorio clínico privado de Lima 2021 Universidad Nacional Mayor de San Marcos.* [Tesis de grado].

Gutiérrez, K. A. (2022). *Situación actual de la determinación del colesterol de baja densidad (LDL-C) en el laboratorio clínico de rutina: Una revisión bibliográfica*. *27*.

Hernández-Mijares, A., Ascaso, J. F., Blasco, M., Brea, Á., Díaz, Á., Mantilla, T., Pedro-Botet, J., Pintó, X., & Millán, J. (2019). Riesgo cardiovascular residual de origen lipídico. Componentes y aspectos fisiopatológicos. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*, *31*(2), 75-88. https://doi.org/10.1016/j.arteri.2018.06.007

Hong, J., Gu, H., Lee, J., Lee, W., Chun, S., Han, K. H., & Min, W.-K. (2023). Intuitive Modification of the Friedewald Formula for Calculation of LDL-Cholesterol. *Annals of Laboratory Medicine*, *43*(1), 29-37. https://doi.org/10.3343/alm.2023.43.1.29

Keirns, B. H., Sciarrillo, C. M., Koemel, N. A., & Emerson, S. R. (2021). Fasting, non-fasting and postprandial triglycerides for screening cardiometabolic risk. *Journal of Nutritional Science*, *10*, e75. https://doi.org/10.1017/jns.2021.73

López, G. I., & Schreier, L. E. (2019). Armonización del estudio de lípidos en el laboratorio clínico. *Acta Bioquím Clín Latinoam*. 53(4): 459-468. https://www.redalyc.org/journal/535/53562809007/html/

Lucero, D., Wolska, A., Aligabi, Z., Turecamo, S., & Remaley, A. T. (2022). Lipoprotein assessment in the 21st century. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, *51*(3), 459-481. https://doi.org/10.1016/j.ecl.2022.02.009

Mach. F, Baigent. C, Catapano. L, Konstantinos. C, Chapman. J, Backer. G.*(2020). Guía ESC/EAS 2019 sobre el tratamiento de las dislipemias: Modificación de los lípidos para reducir el riesgo cardiovascular*. Rev. Esp. Cardiol.73(5). https://www.revespcardiol.org/es-pdf-S0300893220300403

Machulsky, N., & Berg, G. (2023). Medir o estimar el LDLc, ¿cómo, cuándo y por qué? Un debate actual. *7*(3), 61-71.

Martins, J., Steyn, N., Rossouw, H. M., & Pillay, T. S. (2023). Best practice for LDL-cholesterol: When and how to calculate. *Journal of Clinical Pathology*, *76*(3), 145-152. https://doi.org/10.1136/jcp-2022-208480

Masson, W., Huerín, M., Lobo, M., Masson, G., Webmaster, D., Fernández, N., Micali, G., Nemec, M., Romero, C., & Molinero, G. (2020). Metas lipídicas en pacientes diabéticos. Implicaciones clínicas luego de aplicar una nueva fórmula para el cálculo del colesterol-LDL. *REVISTA ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA*, *88*.

Muñoz, D., Guzmán, C., Astudillo, E., Castañeda, M., & González, C. (2019). Postprandial lipid profile in young colombian people. *A comparison of two breakfasts*. *39*(2), 97-103.

Nordestgaard, B. G., Langlois, M. R., Langsted, A., Chapman, M. J., Aakre, K. M., Baum, H., Borén, J., Bruckert, E., Catapano, A., Cobbaert, C., Collinson, P., Descamps, O. S., Duff, C. J., Von Eckardstein, A., Hammerer-Lercher, A., Kamstrup, P. R., Kolovou, G., Kronenberg, F., Mora, S., … Laitinen, P. (2020). Quantifying atherogenic lipoproteins for lipid-lowering strategies: Consensus-based recommendations from EAS and EFLM. *Atherosclerosis*, *294*, 46-61. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.12.005

Orejón, I. M. S., & Ricra, M. Á. B. (2020). Medición directa versus el valor estimado del colesterol de LDL por las ecuaciones de Friedewald, Friedewald modificada y de regresión. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana*, *54*(3), 267-277. https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=53564518003

Osorio, J. H., Quenan, Y., & Castañeda, J. A. (2020). Comparación de perfil lipídico por sexo y edad en una población de equinos en Caldas (Colombia). *Rev Med Vet Zoot.* *67*(2): 149-158. https://revistas.unal.edu.co/index.php/remevez/article/view/90708/77528

Pavía-López, A. A., Alcocer-Gamba, M. A., Ruiz-Gastélum, E. D., Mayorga-Butrón, J. L., Mehta, R., Díaz-Aragón, F. A., Aldrete-Velasco, J. A., López-Juárez, N., Cruz-Bautista, I., Chávez-Mendoza, A., Secchi-Nicolás, N. C., Guerrero-Martínez, F. J., Cossio-Aranda, J. E., Mendoza-Zubieta, V., Fanghänel-Salmón, G., Valdivia-Proa, M., Olmos-Domínguez, L., Aguilar-Salinas, C. A., Dávila-Maldonado, L., … Rodríguez-Vega, M. (2022). Guía de práctica clínica mexicana para el diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias y enfermedad cardiovascular aterosclerótica. *Archivos de Cardiología de México*, *92*(91), 8094. https://doi.org/10.24875/ACM.M22000081

Pavón, A. P., Hernández, F. S., Torres, A. R., Ávalos, K. D. G., & Patiño, D. C. (2024). Lipoproteínas de baja densidad y grados de riesgo cardiovascular en adultos mayores de 40 años: Estudio de casos y controles.14(1).

Quispe, A. (2022). Ecuaciones para estimar la concentración de lipoproteínas de baja densidad del colesterol en pacientes del Hospital Militar central.

Ramasamy, J., Job, V., Mani, T., & Jacob, M. (2021). Calculated values of serum LDL-cholesterol (LDL-C) – for better or worse? *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, *31*(5), 1486-1493. https://doi.org/10.1016/j.numecd.2021.01.016

Rivero, E. K. T. (2020). *Papel de los lípidos y las lipoproteínas en la aterosclerosis*. *24*(2). http://scielo.sld.cu/pdf/ccm/v24n2/1560-4381-ccm-24-02-723.pdf

Rodríguez, N. Z., & Romero, M. A. G. (2023). Riesgo cardiovascular según Lipidograma en pacientes de la Caja de Salud Caminos (Tarija). *Revista Científica de la Seguridad Social de Corto Plazo*, *2*(1), Article 1. https://doi.org/10.59918/jemn6394cc28n

Sajja, A., Park, J., Sathiyakumar, V., Varghese, B., Pallazola, V. A., Marvel, F. A., Kulkarni, K., Muthukumar, A., Joshi, P. H., Gianos, E., Hirsh, B., Mintz, G., Goldberg, A., Morris, P. B., Sharma, G., Blumenthal, R. S., Michos, E. D., Post, W. S., Elshazly, M. B., Martin, S. S. (2021). Comparison of Methods to Estimate Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients With High Triglyceride Levels. *JAMA Network Open.* *4*(10). https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.28817

Tse, T., Wu, B., Willcock, S., & Vagholkar, S. (2022). Non-fasting lipids: A change in practice. *Australian Journal of General Practice. 51*(5), 381-382. https://doi.org/10.31128/AJGP-10-21-6194

Wolska, A., & Remaley, A. T. (2020). Measuring LDL-cholesterol: What is the best way to do it? *Current opinion in cardiology*, *35*(4), 405-411. https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000740

Yano, M., Matsunaga, A., Harada, S., Zhang, B., Kawachi, E., Tadera, M., & Saku, K. (2019). Comparison of Two Homogeneous LDL-Cholesterol Assays Using Fresh Hypertriglyceridemic Serum and Quantitative Ultracentrifugation Fractions. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, *26*(11), 979-988. https://doi.org/10.5551/jat.47191