

Fórmulas para estimar el colesterol transportado por lipoproteínas de baja densidad: ¿Friedewald, Martin-Hopkins o Sampson?

► Gisela Unger^{1a}, Graciela Laura Pennacchiotti^{2b}, Amparo Campión^{1a,b}, Silvia Fabiana Benozzi^{3a*}

- ¹ Bioquímica.
² Doctora en Bioquímica.
³ Magíster en Bioquímica.

^a Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional del Sur, Bahía Blanca, Argentina.

^b Hospital Municipal de Bahía Blanca, Bahía Blanca, Argentina.

* Autora para correspondencia.

Lugares donde se realizó el trabajo:

- Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia. Universidad Nacional del Sur. San Juan 670, 8000 Bahía Blanca, Argentina.
- Hospital Municipal de Bahía Blanca. Estomba 968, 8000 Bahía Blanca, Argentina.

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

Incorporada al Chemical Abstract Service.

Código bibliográfico: ABCLDL.

ISSN 0325-2957 (impresa)

ISSN 1851-6114 (en línea)

ISSN 1852-396X (CD-ROM)



COLABIOCLI



CUBRA



FABA

Resumen

El objetivo de este estudio retrospectivo fue evaluar la concordancia entre el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (cLDL) obtenido por un método directo (cLDL-D) y por fórmulas: Friedewald (cLDL-F), Martin-Hopkins (cLDL-MH) y Sampson (cLDL-S). Se incluyeron 62 individuos adultos con resultados de perfil lipídico con cLDL-D. La población se estratificó según nivel de triglicéridos (TG) (normotrigliceridemia: TG<150 mg/dL; hipertrigliceridemia: TG entre 150 y 400 mg/dL) y se analizó la concordancia *Kappa* entre los individuos con cLDL-D<100 mg/dL y las fórmulas. En la población con normotrigliceridemia la concordancia entre cLDL-D<100 mg/dL y cLDL-MH y cLDL-S fue muy buena (*Kappa*: 0,89; *p*=0,0001; en ambos casos); y en la población con hipertrigliceridemia fue muy buena solo con cLDL-S (*Kappa*: 0,86; *p*=0,0001). La fórmula de Sampson podría ser considerada para estimar cLDL con el fin de mejorar el manejo del riesgo cardiovascular.

Palabras clave: LDL-colesterol; Hiperlipidemias; Servicios de Laboratorio Clínico; Cálculo de cLDL; Estimación de cLDL; Fórmula de Friedewald; Fórmula de Martin-Hopkins; Fórmula de Sampson

Equations to estimate low-density lipoprotein cholesterol: Friedewald, Martin-Hopkins or Sampson?

Abstract

The objective of this retrospective study was to evaluate the concordance between low-density lipoprotein cholesterol (LDLc) obtained by a direct method (LDLc-D) and by the following equations: Friedewald (LDLc-F), Martin-Hopkins (LDLc-MH), and Sampson (LDLc-S). A total of 62 adult individuals with lipid profile results including LDLc-D were included. The population was stratified according to triglyceride (TG) levels (normotriglyceridemia: TG<150 mg/dL; hypertriglyceridemia: TG between 150 and 400 mg/dL), and *Kappa* concordance was analysed between individuals with LDLc-D<100 mg/dL and the equations. In the normotriglyceridemic population, concordance between LDLc-D<100 mg/dL and LDLc-MH and LDLc-S was very good (*Kappa*: 0.89; *p*=0.0001; in both cases); and in

the hypertriglyceridemic population, concordance was very good only with LDLc-S (Kappa: 0.86; $p=0.0001$). The Sampson formula could be considered for estimating LDLc in order to improve cardiovascular risk management.

Keywords: Cholesterol, LDL; Hyperlipidemias; Clinical Laboratory Services; LDLc calculation; LDLc estimation; Friedewald equation; Martin-Hopkins equation; Sampson equation

Fórmulas para estimar o colesterol transportado por lipoproteínas de baixa densidade: Friedewald, Martin-Hopkins ou Sampson?

Resumo

O objetivo deste estudo retrospectivo foi avaliar a concordância entre o colesterol de lipoproteínas de baixa densidade (cLDL) obtido por um método direto (cLDL-D) e por fórmulas: Friedewald (cLDL-F), Martin-Hopkins (cLDL-MH) e Sampson (cLDL-S). Foram incluídos 62 indivíduos adultos com resultados de perfil lipídico contendo cLDL-D. A população foi estratificada de acordo com o nível de triglicéridos (TG) (normotrigliceridemia: $TG < 150$ mg/dL; hipertrigliceridemia: TG entre 150 e 400 mg/dL) e se analisou a concordância Kappa entre os indivíduos com $cLDL-D < 100$ mg/dL e as fórmulas. Na população com normotrigliceridemia, a concordância entre $cLDL-D < 100$ mg/dL e cLDL-MH e cLDL-S foi muito boa (Kappa: 0,89; $p=0,0001$; em ambos os casos); e na população com hipertrigliceridemia foi muito boa apenas com cLDL-S (Kappa: 0,86; $p=0,0001$). A fórmula de Sampson poderia ser considerada para estimar o cLDL a fim de melhorar o manejo do risco cardiovascular.

Palavras-chave: LDL-colesterol; Hiperlipidemias; Serviços de Laboratório Clínico; Cálculo do cLDL; Estimativa de cLDL; Fórmula de Friedewald; Fórmula de Martin-Hopkins; Fórmula de Sampson

Introducción

El colesterol transportado por las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) es un importante agente causal de la aterosclerosis y un factor de riesgo cardiovascular, por lo cual su evaluación es fundamental en la prevención, diagnóstico y tratamiento de esta patología (1). En el laboratorio clínico existen dos alternativas para evaluar su concentración plasmática: la medición por métodos analíticos o la estimación mediante fórmulas (1).

En cuanto a la medición de cLDL, el método de referencia es la β -cuantificación, que consiste en realizar una ultracentrifugación del plasma para separar las distintas clases de lipoproteínas, lo que implica disponer de un equipo especializado que no está disponible en la mayoría de los laboratorios de rutina y, por lo tanto, no se utiliza en la práctica clínica (1) (2). Actualmente, una opción que tienen los laboratorios bioquímicos es realizar la medición de cLDL con métodos directos (cLDL-D) automatizados. Si bien la introducción de estos métodos directos significó una mejora en la calidad de los resultados de cLDL, en particular en pacientes normolipémicos, se cuestiona la relación costo-beneficio de su implementación en los laboratorios clínicos, ya que aún debe optimizarse su estandarización (3). Es por ello que las fórmulas para estimar las concentraciones de cLDL siguen siendo recomendadas en las guías clínicas como alternativa a su medición por métodos directos (1) (4) (5).

La fórmula de Friedewald (F), utilizada desde los años '70 para estimar el cLDL ha contribuido, durante muchos años, a la detección y tratamiento de los individuos con riesgo cardiovascular (1) (4) (6) (7). Sin embargo, esta fórmula presenta limitaciones, puesto que asume que el colesterol transportado por las lipoproteínas de muy baja densidad (cVLDL) es la quinta parte del total de triglicéridos (TG) que se transportan ($TG/5$) y es el mismo en todos los pacientes (2). Por esto, su utilidad se ve afectada por dos condiciones que afectan la composición de las LDL y su concordancia con el método de referencia: el nivel de triglicéridos ($TG \geq 150$ mg/dL, asociado a trastornos metabólicos frecuentes, como la obesidad, el síndrome metabólico, la diabetes y la existencia de terapéuticas farmacológicas de reciente desarrollo que permiten alcanzar valores deseables de cLDL < 55 mg/dL en individuos con muy alto riesgo cardiovascular y < 70 mg/dL en individuos con alto riesgo cardiovascular (1) (4) (8). Además, las recomendaciones internacionales y nacionales de realizar la determinación del perfil lipídico sin ayuno contribuyen a limitar el uso de esta fórmula (1).

En este contexto se han desarrollado varias fórmulas alternativas a la fórmula de F, entre ellas, la fórmula de Martin-Hopkins (MH) (9) y la de Sampson (S) (10). Ambas pueden emplearse en las situaciones en las que la fórmula de F no puede utilizarse, es decir, con valores de $TG \geq 150$ mg/dL, e incluso hasta 800 mg/dL, y con niveles de cLDL < 70 mg/dL (9) (10). Es por ello que su uso está recomendado para mejorar la estima-

ción de cLDL en la práctica clínica (4) (5) (11) (12). En este sentido, la fórmula de S presenta la ventaja de haber sido desarrollada y validada con el método de referencia, al igual que la fórmula de F, y que su cálculo es de libre acceso y de fácil implementación en los sistemas informáticos de los laboratorios, a diferencia de la fórmula de MH que fue desarrollada y validada con una metodología distinta a la de referencia (*Vertical Auto Profile*) y presenta ciertas restricciones de autoría y dificultad para su sistematización en los laboratorios (9) (10) (12) (13). En base a lo expuesto, resulta de interés estudiar la concordancia de los métodos de medición directa de cLDL y las fórmulas disponibles en los laboratorios clínicos de rutina, en valores de cLDL de interés clínico en esta población. El objetivo de este trabajo fue evaluar la concordancia entre la medición de cLDL-D y la estimación del cLDL mediante las fórmulas de F, MH y S, en individuos con valores de cLDL-D <100 mg/dL, considerando su nivel de TG.

Materiales y Métodos

Se realizó un estudio cuantitativo, observacional, retrospectivo, por muestreo consecutivo, que fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Municipal de Bahía Blanca. La base de datos del laboratorio fue anonimizada para su estudio. Se incluyeron 62 individuos adultos que concurren al laboratorio central del mencionado hospital para realizarse un análisis del perfil lipídico con 12 h de ayuno, y que disponían de un resultado de medición de cLDL-D. Se excluyeron individuos con TG > 400 mg/dL para poder aplicar la fórmula de Friedewald (2). Las mediciones se realizaron en un autoanalizador Vitros 4600 (*Ortho Clinical Diagnostics*, New Jersey, EE.UU. *MicroSlide Technology*) con calibradores del fabricante. El coeficiente de variación analítico (CVa) se obtuvo con un control de tercera opinión (BIORAD, Irvine, EE.UU.). Se midió colesterol total (CT) y TG por método enzimático-colorimétrico (CVa: 1,4% y 2,6%, respectivamente); cLDL-D y colesterol transportado por las lipoproteínas de alta densidad (cHDL) por método directo (CVa: 4,6% y 6,4%, respectivamente).

Se estimó el cLDL con las fórmulas de F, MH y S:

$$\text{cLDL-F (mg/dL): CT} - \text{cHDL} - \text{TG}/5 \quad (1)$$

$$\text{cLDL-MH (mg/dL): CT} - \text{cHDL} - \text{TG}/\text{factor ajustable} \quad (14)$$

$$\text{cLDL-S (mg/dL): CT}/0,948 - \text{cHDL}/0,971 - (\text{TG}/8,56 + \text{TG} * \text{C-no-HDL}/2140 - \text{TG}^2/16100) - 9,44 \quad (10)$$

Cabe aclarar que el calculador para cLDL-MH corresponde a la página oficial de *Johns Hopkins Medicine* y a la fórmula extendida para valores de TG de hasta 900 mg/dL (14). La población fue estratificada según el nivel de TG: normotrigliceridemia (TG <150 mg/dL) e hipertrigliceridemia (TG ≥150 mg/dL hasta 400 mg/dL)

y dentro de estas dos categorías se clasificaron según el valor obtenido en la medición de cLDL-D en individuos con cLDL <100 mg/dL y ≥100 mg/dL. Se utilizó la prueba estadística de Kolmorov-Smirnov para evaluar la normalidad de las variables. Se empleó la concordancia *Kappa* y la escala de Landi y Koch para interpretar la fuerza de la concordancia *Kappa*: pobre (≤0,20), débil (0,21-0,40), moderada (0,41-0,60), buena (0,61-0,80), muy buena (≥0,81) (15). Se consideró $p < 0,050$ estadísticamente significativo. Los datos fueron procesados en el programa estadístico *Statistical Package for Social Science* 15.0 (SPSS, Chicago, IL, USA) y Epidat 3.1 (Xunta de Galicia, España).

Resultados

Se incluyeron 62 individuos adultos [69% mujeres, mediana de edad (min-max): 40 (18-78) años]. Los parámetros lipídicos medidos que presentaron una distribución normal fueron (media ± DE): CT (193 ± 46 mg/dL) y cLDL-D (118 ± 36 mg/dL) y los que presentaron una distribución no paramétrica fueron [mediana (RI)]: TG [128 (103) mg/dL] y cHDL [44 (17) mg/dL]. En la población con hipertrigliceridemia la mediana (RI) de TG fue de 240 (105) mg/dL. En la Tabla I se observa la concordancia obtenida entre el cLDL-D y el cLDL estimado por las fórmulas (cLDL-F, cLDL-MH, cLDL-S). En ella se observa que, en la población general y con normotrigliceridemia con concentración de cLDL-D < 100 mg/dL, la concordancia con cLDL-F fue buena, y muy buena con cLDL-MH y cLDL-S; mientras que en la población con hipertrigliceridemia fue buena con cLDL-F y cLDL-MH, y muy buena con cLDL-S.

Discusión y Conclusiones

En este estudio se observó que en la población general y en la que presentaba normotrigliceridemia, tanto la fórmula de MH como la de S tuvieron una mejor concordancia con el cLDL-D <100 mg/dL, que la fórmula de F. Sin embargo, al considerar la población con hipertrigliceridemia, la fórmula de S presentó mejor concordancia con el cLDL-D <100 mg/dL que las fórmulas de F y MH, aunque esto requiere confirmarse en estudios con una mayor población. No obstante, estos hallazgos posicionan a la fórmula de S como una opción que podría utilizarse para estimar el cLDL en el perfil lipídico de rutina, con y sin ayuno. En este sentido, cabe destacar la iniciativa tomada en el año 2021 por la *Canadian Society of Clinical Chemists* para la armonización del informe del perfil lipídico, la cual recomendó que se utilice la fórmula de S para informar el cLDL en todos los perfiles lipídicos de rutina (5). Por otra parte, es importante mencionar la factibi-

Tabla I. Concordancia para clasificar individuos con cLDL <100 mg/dL entre el cLDL-D y el cLDL estimado por fórmula (cLDL-F, cLDL-MH, cLDL-S)

cLDL <100 mg/dL: concordancia <i>Kappa</i> (P); IC-95%; interpretación			
	Población total (n=62)	Individuos con TG<150 mg/dL (n=37)	Individuos con TG≥150 mg/dL (n=25)
cLDL-D y cLDL-F	0,75 (0,0001); 0,58-0,92; buena	0,78 (0,0001); 0,57-0,98; buena	0,69 (0,0001); 0,38-1,00; buena
cLDL-D y cLDL-MH	0,82 (0,0001); 0,66-0,97; muy buena	0,89 (0,0001); 0,74-1,00, muy buena	0,65 (0,001); 0,29-1,00, buena
cLDL-D y cLDL-S	0,88 (0,0001); 0,76-1,00; muy buena	0,89 (0,0001); 0,73-1,00; muy buena	0,86 (0,0001); 0,61-1,00; muy buena

cLDL: colesterol de lipoproteínas de baja densidad; D: método directo; F: Friedewald; MH: Martin-Hopkins; S: Sampson; IC-95%: intervalo de confianza del 95%. Diferencia estadísticamente significativa: $p < 0,050$.

lidad que presenta la fórmula de S para ser implementada en los sistemas informáticos de los laboratorios para sistematizar su cálculo, a diferencia de la fórmula de MH que presenta dificultades respecto de su programación y derechos de autoría (12).

Como limitaciones del estudio se debe mencionar el bajo número de individuos que fue posible analizar por la disponibilidad de resultados de cLDL-D, lo cual pudo haber determinado la menor concordancia obtenida para la fórmula de MH en muestras hipertriglicéridémicas. Por otra parte, otra limitación es el hecho de no contar con el método de referencia de β -cuantificación para evaluar el desempeño de las fórmulas, ya que los métodos directos carecen de estandarización entre los fabricantes de los equipos comerciales de uso diagnóstico y estos resultados podrían variar al utilizar otro sistema analítico (3).

Cabe aclarar que, si bien en este estudio se incluyó sólo población adulta, las tres fórmulas evaluadas para estimar cLDL pueden aplicarse sin restricción de rango etario (1) (9) (10).

En conclusión, en este estudio se obtuvo evidencia respecto de la posible utilidad clínica de la fórmula de S para estimar el cLDL considerando, además, que su cálculo es de fácil implementación en los laboratorios clínicos. En el contexto actual, en el que se recomienda la determinación del perfil lipídico sin ayuno, en el que existe una elevada prevalencia de condiciones clínicas que cursan con hipertriglicéridemia, en el que la terapia con hipolipemiantes en pacientes con elevado riesgo cardiovascular modifica la composición de las LDL, y donde la relación costo-beneficio de los métodos directos resulta incierta, la estimación de cLDL en los laboratorios clínicos con una fórmula más precisa que la de F, contribuye a mejorar la detección y el manejo del riesgo cardiovascular de los pacientes.

Fuentes de financiación

El presente trabajo fue realizado sin haberse recibido una financiación específica.

Conflictos de intereses

Las autoras declaran no tener conflictos de intereses respecto del presente trabajo.

Correspondencia

SILVIA FABIANA BENOZZI.
Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional del Sur, San Juan 670, (8000) Bahía Blanca, Argentina.
sbenozzi@uns.edu.ar

Referencias bibliográficas

1. Elikir G, Cúneo C, Lorenzatti A, Aimone D, Berg G, Corral P, et al. Guía de Práctica Clínica de la Sociedad Argentina de Lípidos sobre Diagnóstico y Tratamiento de las Dislipemias en Adultos 2019. Disponible en: <https://www.sociedadargentinadelipidos.com/guias> (fecha de acceso: 23 de marzo de 2025).
2. Boot C, Luvai A. Alternative equations for the calculation of LDL cholesterol: Is it time to replace Friedewald? *Ann Clin Biochem* 2022 Sep; 59 (5): 313-5.
3. Contois JH, Langlois MR, Cobbaert C, Sniderman AD. Standardization of apolipoprotein B, LDL-cholesterol, and non-HDL-cholesterol. *J Am Heart Assoc* 2023 Aug; 12 (15): e030405.
4. Arrobas-Velilla T, Guijarro C, Campuzano-Ruiz R, Rodríguez-Piñero M, Valderrama-Marcos JF, Botana-López AM, et al. Documento de consenso para la determinación e informe del perfil lipídico en laboratorios clínicos

- españoles ¿Qué parámetros debe incluir un perfil lipídico básico? *Rev Clin Med Fam* 2023 Feb; 40 (2): 75-84.
5. White-Al Habee NMA, Higgins V, Venner AA, Bailey D, Beriault DR, Collier C, *et al.* 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* 2022 Aug; 38 (8): 1180-8.
 6. Rifai N, Cooper GR, Brown WV, Friedewald W, Havel RJ, Myers LG, *et al.* Clinical Chemistry journal has contributed to progress in lipid and lipoprotein testing for fifty years. *Clin Chem* 2004 Oct; 50 (10): 1861-70.
 7. Ministerio de Salud de la Nación. Guía de Práctica Clínica Nacional sobre Prevención Cardiovascular. Argentina 2021. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/bancos/2023-03/GPCCardio_1703_20-3-2023.pdf (fecha de acceso: 23 de marzo de 2025).
 8. Giménez S, Piskorz D, Arrupe M, Riera Stival J, Silveyra J, Nanfara S, *et al.* Posición de la Federación Argentina de Cardiología acerca del documento intersocietario que alerta sobre la alta prevalencia de complicaciones cardiovasculares y renales en personas con diabetes tipo 2 en Argentina. *Rev Fed Arg Cardiol* 2023 Ene; 52 (1): 4-15.
 9. 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; 310 (19): 2061-8.
 10. 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* 2020 May; 5 (5): 540-8.
 11. Virani SS, Newby LK, Arnold SV, Bittner V, Brewer C, Demeter SH, *et al.* 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the Management of Patients with Chronic Coronary Disease: a Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2023 Jul; 148 (9): e9-e119.
 12. Martins J, Steyn N, Rossouw HM, Pillay TS. Best practice for LDL-cholesterol: when and how to calculate. *J Clin Pathol* 2023 Mar; 76: 145-52.
 13. Koch CD, El-Khoury JM. New Sampson low-density lipoprotein equation: better than Friedewald and Martin-Hopkins. *Clin Chem* 2020 Aug; 66 (8): 1120-1.
 14. Martin/Hopkins LDL-C calculator. Disponible en: <https://ldlcalculator.com/index.htm> (fecha de acceso: 23 de marzo de 2025).
 15. González González AI, Miquel Gómez AM, Rodríguez Morales D, Hernández Pascual M, Sánchez Perruca L, Mediavilla Herrera I, *et al.* Concordancia y utilidad de un sistema de estratificación para la toma de decisiones clínicas. *Aten Primaria* 2017 Abr; 49 (4): 240-7.

Recibido: 21 de mayo de 2025

Aceptado: 29 de agosto de 2025