

REVISTA ARGENTINA DE MEDICINA

ISSN 2618-4311

Buenos Aires

Masson W, Siniawski D, Rossi E y col.

Nueva fórmula para el cálculo del colesterol de lipoproteínas de baja densidad: consecuencias sobre la valoración de las metas lipídicas en pacientes coronarios. *Rev Arg Med* 2020;8[2]:113-118

Recibido: 26 de marzo de 2020.

Aceptado: 30 de abril de 2020.

Servicio de Cardiología, Hospital Italiano.
CABA, Argentina.

El autor manifiesta no poseer conflictos de intereses.

AUTOR PARA CORRESPONDENCIA

Dr. Walter Masson. Juan Domingo Perón
4190 (C1199ABH), CABA, Argentina.
Teléfono: (+5411) 4959-0200.
Correo electrónico:
walter.masson@hospitalitaliano.org.ar.

NUEVA FÓRMULA PARA EL CÁLCULO DEL COLESTEROL DE LIPOPROTEÍNAS DE BAJA DENSIDAD: CONSECUENCIAS SOBRE LA VALORACIÓN DE LAS METAS LIPÍDICAS EN PACIENTES CORONARIOS

NEW FORMULA FOR ESTIMATING LDL-CHOLESTEROL: CONSEQUENCES ON THE ASSESSMENT OF LIPID TARGETS IN CORONARY PATIENTS

Walter Masson, Daniel Siniawski, Emiliano Rossi, Juan Damonte, Ana Halsband

RESUMEN

Introducción y objetivos. La fórmula de Friedewald para el cálculo del colesterol de lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) tiene limitaciones. En este trabajo sobre pacientes coronarios, evaluamos las consecuencias de aplicar una nueva fórmula para el cálculo del C-LDL sobre la valoración de las metas lipídicas. **Métodos.** Se realizó un estudio de corte transversal. Se analizaron los pacientes que tuvieron un síndrome coronario agudo o requirieron revascularización coronaria y que contaban con un perfil lipídico al año del evento. El C-LDL fue estimado con la fórmula de Friedewald y con una nueva ecuación que aplica un factor de corrección según el nivel de triglicéridos. Se evaluó qué proporción de pacientes alcanzó las metas de C-LDL utilizando ambas fórmulas. **Resultados.** De los 351 pacientes seleccionados, el 45,3% ($n = 159$) y el 38,2% ($n = 134$) alcanzaron la meta de C-LDL <70 mg/dl según la fórmula de Friedewald y la nueva ecuación, respectivamente. Aplicando las mismas fórmulas, los porcentajes fueron 23,1% ($n = 81$) y 18,4% ($n = 64$) al analizar la meta de C-LDL <55 mg/dl. 20,1% y 27,2% de los pacientes que alcanzaron la meta <70 mg/dl o <55 mg/dl con la fórmula de Friedewald no lo hicieron con la nueva fórmula. La proporción de sujetos que no alcanzó la meta de C-LDL con la nueva fórmula fue mayor cuando aumentaron los triglicéridos. **Conclusión.** La fórmula de Friedewald fue imprecisa en el contexto de C-LDL bajo, y más aún ante valores de triglicéridos elevados. La nueva calculadora de C-LDL permitiría optimizar el tratamiento hipolipemiente en pacientes de alto riesgo.

PALABRAS CLAVE. Síndrome coronario agudo, revascularización miocárdica, colesterol unido a lipoproteína de muy baja densidad, fórmula de Friedewald, nueva fórmula.

ABSTRACT

Introduction and objectives. Friedewald equation for estimating LDL cholesterol (LDL-C) has some limitations. In this work we assess the consequences of applying a new formula for the calculation of LDL-C on the assessment of lipid goals in coronary patients. **Methods.** A cross-sectional study was conducted. Patients who had an acute coronary syndrome or required coronary revascularization and who had a lipid profile one year after the event were analyzed. LDL-C was estimated using Friedewald equation and using a new formula that applies a correction factor according to the triglyceride level. The proportion of patients who achieved the LDL-C goals using both formulae was estimated. **Results.** Of the 351 selected patients, 45.3% ($n = 159$) and 38.2% ($n = 134$) achieved the LDL-C <70 mg/dL goal according to the Friedewald equation and the new equation, respectively. Applying the same formulae, the percentages were 23.1% ($n = 81$) and 18.4% ($n = 64$) when analyzing the LDL-C target <55 mg/dL. The 20.1% and 27.2% of patients who achieved the C-LDL goal <70 mg/dL or <55 mg/dL with Friedewald equation did not do the same with the new calculator. The proportion of subjects who did not achieve the LDL-C goal with the new formula was higher as triglycerides increased. **Conclusion.** Friedewald equation is not accurate in the context of low LDL-C and high triglycerides. The new LDL-C calculator could improve lipid-lowering treatments in high-risk patients.

KEY WORDS. Acute coronary syndrome, myocardial revascularization, low-density lipoprotein cholesterol, Friedewald equation, new formula.

Introducción

La evidencia actual proveniente de grandes ensayos clínicos demostró que la disminución del colesterol plasmático mediante el uso de estatinas en los pacientes que han sufrido un evento vascular reduce la mortalidad cardiovascular, la incidencia de infarto agudo de miocardio, los accidentes cerebrovasculares y la necesidad de revascularización miocárdica (1-4). El uso de estatinas de alta intensidad en comparación a dosis más bajas se asoció con un beneficio cardiovascular adicional (5,6).

Una actualización reciente (2018) de las guías del Colegio Estadounidense de Cardiología (American College of Cardiology, ACC) y la Asociación Estadounidense de Cardiología (American Heart Association, AHA) recomienda que los pacientes en prevención secundaria de alto o muy alto riesgo reciban estatinas de alta intensidad, en busca de una reducción del 50% o más en el nivel de colesterol de lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) (7). Del mismo modo, en nuestro país, un reciente documento de posición de la Sociedad Argentina de Cardiología (SAC) recomienda que los pacientes en prevención secundaria reciban estatinas de alta intensidad, con un objetivo de C-LDL <70 mg/dl o una reducción del 50% (8). Asimismo, dichas recomendaciones sugieren en ciertos grupos de "riesgo extremo", como el de los diabéticos con enfermedad coronaria, una meta de C-LDL más exigente aún (<55 mg/dl). Recientemente, las flamantes guías europeas para el manejo de las dislipidemias establecieron metas más exigentes de C-LDL. En este caso, consideraron como objetivo un C-LDL <70 mg/dl y <55 mg/dl en los pacientes de alto o muy alto riesgo, respectivamente (9).

En la práctica cotidiana, el valor de C-LDL se determina empleando la fórmula de Friedewald con la siguiente ecuación: (colesterol total) – [colesterol de lipoproteínas de alta densidad (C-HDL)] – (triglicéridos/5) (10). Mediante este cálculo se asume una relación fija entre los triglicéridos y el colesterol unido a lipoproteínas de muy baja densidad (C-VLDL) de 5:1. Cuando los niveles de triglicéridos no están elevados, esta ecuación es suficientemente precisa. En un contexto de hipertrigliceridemia, sin embargo, el C-LDL calculado por dicha fórmula puede ser erróneo (11-12). Además, la imprecisión en el cálculo del C-LDL por Friedewald es mayor a niveles más bajos de C-LDL y sobreestima el valor calculado, en particular a niveles menores de 70 mg/dl. Una nueva fórmula recientemente validada por Martin y otros permitiría mejorar de manera notable esta imprecisión, ya que considera un factor de ajuste variable que contempla el valor de triglicéridos (13).

Teniendo en cuenta los comentarios efectuados, el objetivo principal de nuestro trabajo fue evaluar las consecuencias de aplicar la nueva fórmula para el cálculo

del C-LDL en un grupo de pacientes de alto riesgo que se consideró que había alcanzado la meta terapéutica de C-LDL. Como objetivo secundario se dispuso analizar la concordancia entre ambas fórmulas en determinar qué proporción de individuos alcanzó la meta de C-LDL y describir la correlación entre los valores de C-LDL estimados por ambas fórmulas.

Material y métodos

Se realizó un estudio de corte transversal a partir de la información recolectada de una base de datos secundaria (historia clínica electrónica) de un hospital universitario con una red de centros ambulatorios de atención. Se analizaron los pacientes que tuvieron un síndrome coronario agudo o requirieron revascularización coronaria y que contaban con un perfil lipídico al año del evento.

Criterios de inclusión: a) mayores de 21 años que hayan sido internados por haber presentado un síndrome coronario agudo documentado por cinecoronariografía o por haber requerido una revascularización coronaria mediante angioplastia o cirugía de revascularización miocárdica; b) presentar un perfil lipídico básico a los 12 ± 3 meses del alta hospitalaria.

Se obtuvo el perfil lipídico al año del evento (incluido el cálculo del C-LDL por la fórmula de Friedewald) y se calculó además el C-LDL a través de la nueva fórmula (13). Se analizaron los individuos que alcanzaron las metas de C-LDL <70 mg/dl y <55 mg/dl.

El análisis de los datos categóricos se realizó con la prueba de chi-cuadrado. Las variables continuas se expresaron como media \pm desviación estándar, mientras que las variables categóricas se expresaron como frecuencias absoluta y relativa. Se utilizó la prueba de Pearson para determinar la correlación entre los valores de C-LDL calculados por ambas ecuaciones. Se analizó la concordancia entre ambas fórmulas para determinar qué proporción de pacientes alcanzó la meta de C-LDL utilizando el índice kappa de Fleiss. Se definieron acuerdos leve o pobre, aceptable o discreto, moderado, sustancial o casi perfecto si el valor de kappa era <0,20; entre 0,21 y 0,40; entre 0,41 y 0,60; entre 0,61 y 0,80, o entre 0,81 y 1, respectivamente. Se definió estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$, trabajando con pruebas a dos colas. Para el análisis estadístico se utilizó el programa STATA 13 (Stata Corp, College Station, TX).

El estudio se realizó siguiendo las recomendaciones en investigación médica sugeridas por la Declaración de Helsinki, las guías de buenas prácticas clínicas y las normativas legales vigentes. El protocolo fue aprobado por el comité de ética de la institución.

Resultados

Globalmente, fueron seleccionados 351 pacientes con enfermedad coronaria documentada (73,5%, hombres; edad media, $67,9 \pm 12,3$ años). El 87,2% incluido tuvo un síndrome coronario agudo; el resto, una revascularización coronaria programada. El 95,7% tomaba estatinas al año, y recibía, en el 48,4% de los casos ($n = 170$), estatinas de alta intensidad (atorvastatina, 40-80 mg/día o rosuvastatina, 20-40 mg/día). Las características de la población pueden observarse en la tabla 1.

Calculando el C-LDL a través de la ecuación de Friedewald, el 45,3% de la población ($n = 159$) alcanzó la meta de C-LDL <70 mg/dl propuesta por la mayoría de las guías o recomendaciones. Cuando aplicamos la nueva fórmula a toda la población, el 38,2% alcanzó la meta de C-LDL <70 mg/dl ($n = 134$). La correlación entre los valores de C-LDL estimados por ambas fórmulas fue muy buena ($r = 0,906$) (Fig. 1). La concordancia entre ambas ecuaciones en clasificar o no clasificar los pacientes “en meta <70 mg/dl” fue sustancial ($\kappa = 0,773$).

Calculando el C-LDL a través de la ecuación de Friedewald, el 23,1% de la población ($n = 81$) alcanzó la meta más exigente de C-LDL <55 mg/dl, propuesta por las guías más recientes. Cuando aplicamos la nueva fórmula a toda la población, el 18,4% alcanzó la meta de C-LDL <55 mg/dl ($n = 64$). La concordancia entre ambas ecuaciones en clasificar o no clasificar los pacientes “en meta <55 mg/dl” fue sustancial ($\kappa = 0,766$).

De los 159 pacientes con un C-LDL <70 mg/dl calculado por la fórmula de Friedewald, el 20,1% ($n = 32$) no estaba en meta al aplicar la nueva fórmula para calcular el C-LDL. Estos porcentajes fueron similares en las mujeres y en los

hombres (19,4% vs. 20,3%, $p = 0,90$). La correlación entre los C-LDL calculados por la fórmula Friedewald y por la nueva fórmula fue moderada ($r = 0,590$) en esta subpoblación (Fig. 2). Asimismo, la proporción de sujetos que no alcanzó el objetivo terapéutico de C-LDL con la nueva fórmula aumentó significativamente ($p < 0,001$) al incrementar el nivel de triglicéridos (tabla 2).

Calculando el C-LDL a través de la ecuación de Friedewald, el 57% de los pacientes medicados con estatinas de elevada intensidad ($n = 97$) alcanzó la meta de C-LDL <70 mg/dl. Cuando calculamos el C-LDL con la nueva fórmula, el 44% alcanzó la meta de C-LDL <70 mg/dl ($n = 75$). Por lo tanto, un 22,7% adicional de pacientes que recibían estatinas de alta intensidad no logró la meta al aplicar la fórmula de Martin y otros ($n = 22$). Estos porcentajes fueron similares en las mujeres y en los hombres (20,8% vs. 23,3%, $p = 0,80$). La correlación entre los C-LDL calculados por Friedewald y por la nueva fórmula en pacientes medicados con estatinas de elevada potencia fue moderada ($r = 0,537$). Asimismo, la proporción de sujetos que no alcanzó el objetivo terapéutico de C-LDL con la nueva fórmula aumentó significativamente ($p = 0,002$) al incrementar el nivel de triglicéridos (tabla 2).

Finalmente, de los 81 pacientes con un C-LDL <55 mg/dl calculado por la fórmula de Friedewald, el 27,2% ($n = 22$) no estaba en meta al aplicar la nueva fórmula para calcular el C-LDL. Estos porcentajes fueron similares en las mujeres y en los hombres (27,8% vs. 27,0%, $p = 0,87$). La correlación del valor de C-LDL estimado por ambas fórmulas en esta subpoblación fue discreta ($r = 0,349$) (Fig. 3). No se consideró el comportamiento según el nivel de triglicéridos en esta subpoblación por contar con un número pequeño de pacientes.

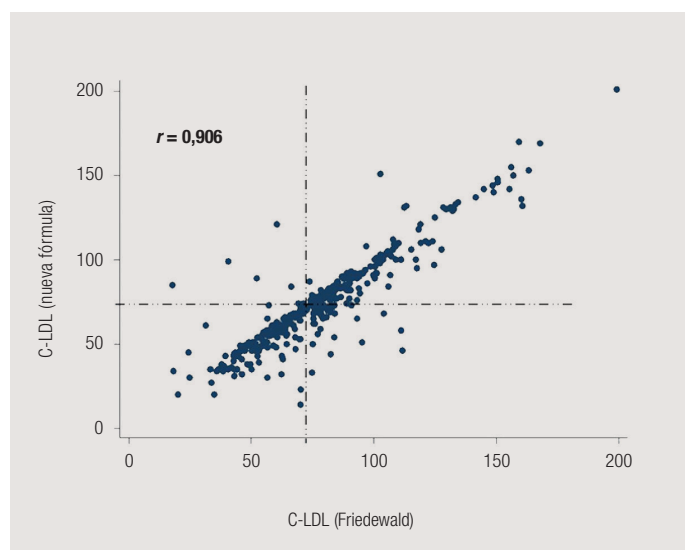


Figura 1. Correlación entre el C-LDL calculado por la fórmula de Friedewald y la nueva fórmula propuesta por Martin y otros en toda la población al año del evento coronario.

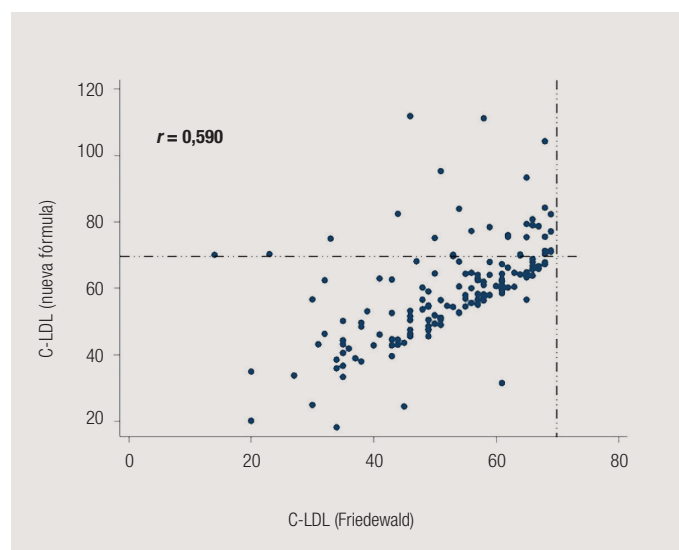


Figura 2. Correlación entre el C-LDL calculado por la fórmula de Friedewald y la nueva fórmula propuesta por Martin y otros en los sujetos con un C-LDL <70 mg/dl al año del evento coronario.

Discusión

El hallazgo principal de nuestro trabajo es que, en una población de pacientes coronarios –la mayoría, con el antecedente de haber tenido un síndrome coronario agudo reciente–, aproximadamente uno de cada cinco pacientes que alcanzaron la meta de C-LDL <70 mg/dl o uno de cada cuatro pacientes que alcanzaron la meta de C-LDL <55 mg/dl en realidad no cumplía el objetivo terapéutico al aplicar una nueva fórmula, más precisa, para el cálculo de C-LDL.

En la mayoría de nuestros centros, el valor del C-LDL es calculado mediante la fórmula de Friedewald. Dicho método de cálculo fue descrito en 1972 a partir de un pequeño análisis de sólo 442 pacientes (10). Múltiples reportes sugieren que el cálculo con dicha fórmula tiene limitaciones. Un análisis de una gran muestra poblacional demostró que la mayor diferencia entre el C-LDL medido directamente y el calculado por Friedewald se observa ante niveles bajos de C-LDL y niveles altos de triglicéridos (14). Si el valor de C-LDL era <70 mg/dl, la diferencia absoluta promedio fue de 9 mg/dl cuando el nivel de triglicéridos era <150 mg/dl y de 18,4 mg/dl cuando el nivel de triglicéridos se encontraba entre 200 y 300 mg/dl.

Martin y otros desarrollaron una nueva fórmula para el cálculo del C-LDL explorando más de un millón de muestras e incorporando un factor ajustable que surge de la relación entre los niveles del colesterol no HDL y los triglicéridos (13). Esta nueva fórmula, validada de forma previa, mejora la imprecisión en el cálculo del C-LDL por Friedewald,

fundamentalmente ante la presencia de niveles muy bajos de C-LDL o hipertrigliceridemia. Las últimas guías para el manejo de colesterol del ACC/AHA sugieren por primera vez utilizar esta nueva fórmula (7).

Nuestro estudio mostró que el 20,1% de la población total y el 22,7% de los pacientes medicados con estatinas de elevada intensidad que alcanzaron la meta de C-LDL <70 mg/dl a través de la fórmula de Friedewald no lo hicieron al aplicar la fórmula propuesta por Martin y otros. A niveles más bajos de C-LDL, analizando la meta más exigente (<55 mg/dl), dicha proporción fue aún mayor. Teniendo en cuenta que las últimas guías para el manejo de las dislipidemias disponibles, las recomendaciones sugeridas por la Sociedad Europea de Cardiología en 2019, recomiendan un valor de C-LDL <55 mg/dl en los pacientes con antecedentes cardiovasculares previos, los hallazgos de nuestro trabajo toman mayor relevancia.

Al igual que en nuestro trabajo, pero analizando un gran número de pacientes dislipidémicos, un análisis de la base de datos VOYAGER demostró que el 23% de los pacientes que alcanzaban un valor de C-LDL <70 mg/dl con la ecuación de Friedewald no cumplían con el objetivo terapéutico al aplicar la nueva fórmula (15). Asimismo, en una muestra representativa de la población norteamericana, obtenida de bases de datos hospitalarias, aproximadamente un quinto de los individuos con un C-LDL <70 mg/dl estimado por Friedewald mostraron un valor ≥ 70 mg/dl al utilizar la nueva ecuación (16). Esos individuos mostraron valores de colesterol no HDL y apolipoproteína B más elevados, lo que les confiere un mayor riesgo cardiovascular.

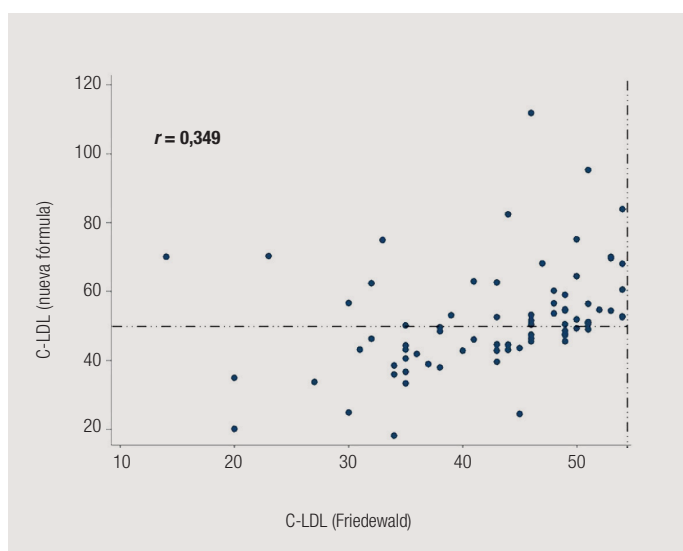


Figura 3. Correlación entre el C-LDL calculado por la fórmula de Friedewald y la nueva fórmula propuesta por Martin y otros en los sujetos con un C-LDL <55 mg/dl al año del evento coronario.

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN

Variables continuas, media [DS]	n = 351
Edad, años	67,8 (12,3)
Colesterol total, mg/dl	147,0 (35,0)
C-HDL, mg/dl	44,6 (11,5)
C-LDL, mg/dl (fórmula de Friedewald)	75,6 (28,7)
C-LDL, mg/dl (nueva fórmula)	79,6 (28,5)
Triglicéridos, mg/dl	140,7 (81,2)
Colesterol no HDL, mg/dl	102,8 (32,9)
Creatinina, mg/dl	1,1 (0,9)
Glucemia, mg/dl	120,4 (52,1)
Variables categóricas, %	
Sexo masculino	73,5
Hipertensión arterial	77,5
Diabetes mellitus	20,2
Tabaquismo activo	23,7
Obesidad	35,3
Antecedentes de síndrome coronario agudo	87,2
Antecedentes de revascularización programada	12,8

En un análisis del estudio FOURIER, en el que un gran número de pacientes coronarios alcanzó niveles muy bajos de C-LDL luego de agregar un inhibidor de PCSK9 (evolocumab) al tratamiento con estatinas, el C-LDL calculado por Friedewald superó en promedio los 10 mg/dl en el 13,3% de los casos al compararlo con la medición directa de C-LDL. Esa proporción se redujo al 2,6% cuando aplicaron la nueva fórmula (17).

Finalmente, los hallazgos de nuestro estudio se magnifican en un contexto de triglicéridos elevados. Por lo tanto, las consecuencias podrían ser mayores, ya que la prevalencia de hipertrigliceridemia, aun en pacientes medicados con estatinas, es considerable en las personas en prevención secundaria (18,19).

Nuestro estudio tiene como principal limitación el bajo número de pacientes evaluados. Asimismo, no se realizó la medición directa del C-LDL. Sin embargo, la nueva fórmula ya fue previamente validada y no es el objetivo de este estudio compararla contra un método de referencia, sino explorar cómo podría impactar su uso en la práctica médica habitual. En consecuencia, creemos que son relevantes las implicaciones clínicas de nuestros hallazgos, específicamente demostradas en una población de muy alto riesgo cardiovascular. En primer lugar, varios registros realizados en los últimos años sugieren que el tratamiento hipolipidemiante en los pacientes coronarios y, consecuentemente, el cumplimiento de las metas lipídicas recomendadas es deficiente (20-22). En este contexto, estaríamos agregando una dificultad más: el método tradicional que utilizamos para definir que un paciente alcanzó la meta

de C-LDL tiene limitaciones. Al aplicar la nueva fórmula podemos optimizar el tratamiento hipolipidemiante en un grupo de pacientes que no alcanzan el objetivo lipídico terapéutico maximizando la dosis de estatinas o agregando una segunda droga, como la ezetimiba (23). En segundo lugar, con el advenimiento de las nuevas y costosas terapias hipolipidemiantes, como los inhibidores de PCSK9, es necesario identificar con la mayor precisión posible que pacientes de alto riesgo no alcanzan la meta terapéutica recomendada (7,24).

Conclusión

La fórmula de Friedewald tiene limitaciones para estimar de modo correcto el valor de C-LDL ante niveles bajos de dicho marcador lipídico, fundamentalmente en un contexto de triglicéridos elevados. Utilizar la nueva fórmula para el cálculo de C-LDL nos permitiría optimizar el tratamiento hipolipidemiante en los pacientes de alto riesgo cardiovascular. [RAM](#)

TABLA 2. PROPORCIÓN DE PACIENTES CON UN C-LDL <70 MG/DL (FRIEDEWALD) QUE NO ALCANZARON LA META AL APLICAR LA NUEVA FÓRMULA PARA CALCULAR EL C-LDL SEGÚN EL NIVEL DE TRIGLICÉRIDOS

Nivel de triglicéridos	Proporción de sujetos fuera de meta [C-LDL ≥70 mg/dl] % [n]
<150 mg/dl	10,9% (12/110)
150-199 mg/dl	21,1% (4/19)
200-399 mg/dl	45,8% (11/24)
≥400 mg/dl*	83,3% (5/6)
Subgrupo de pacientes que recibían estatinas de alta intensidad % [n]	
<150 mg/dl	15,4% (10/65)
150-199 mg/dl	18,2% (2/11)
200-399 mg/dl	38,9% (7/18)
≥400 mg/dl*	100,0% (3/3)

*Sólo con carácter comparativo, ya que no se recomienda utilizar la fórmula de Friedewald cuando los triglicéridos superan los 400 mg/dl.

Referencias bibliográficas

1. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996;335(14):1001-9
2. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344(8934):1383-9
3. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360(9326):7-22
4. Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339(19):1349-57
5. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350(15):1495-504
6. La Rosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352(14):1425-35
7. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019;73(24):e285-e350
8. Sociedad Argentina de Cardiología; Área de Consensos y Normas. Uso apropiado de estatinas en Argentina. Documento de posición. *Rev Arg Cardiol* 2018;86(Sup.1):1-13
9. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41(1):111-88
10. 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;18(6):499-502
11. Lindsey CC, Graham MR, Johnston TP, et al. A clinical comparison of calculated versus direct measurement of low-density lipoprotein cholesterol level. *Pharmacotherapy* 2004;24(2):167-72
12. Tighe DA, Ockene IS, Reed G, et al. 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;365(1-2):236-42
13. Martin SS, Blaha MJ, Elshazly MB, 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;310(19):2061-8
14. Martin SS, Blaha MJ, Elshazly MB, et al. Friedewald-estimated versus directly measured low-density lipoprotein cholesterol and treatment implications. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(8):732-9
15. Palmer MK, Barter PJ, Lundman P, et al. Comparing a novel equation for calculating low-density lipoprotein cholesterol with the Friedewald equation: A VOYAGER analysis. *Clin Biochem* 2019;64:24-9
16. Whelton SP, Meeusen JW, Donato LJ, et al. Evaluating the atherogenic burden of individuals with a Friedewald-estimated low-density lipoprotein cholesterol <70 mg/dl compared with a novel low-density lipoprotein estimation method. *J Clin Lipidol* 2017;11(4):1065-72
17. Martin SS, Giugliano RP, Murphy SA, et al. Comparison of low-density lipoprotein cholesterol assessment by Martin/Hopkins estimation, Friedewald estimation, and preparative ultracentrifugation: insights from the FOURIER trial. *JAMA Cardiol* 2018;3(8):749-53
18. Querton L, Buysschaert M, Hermans MP. Hypertriglyceridemia and residual dyslipidemia in statin-treated, patients with diabetes at the highest risk for cardiovascular disease and achieving very-low low-density lipoprotein-cholesterol levels. *J Clin Lipidol* 2012;6(5):434-42
19. Ling Y, Jiang J, Wu B, et al. Serum triglyceride, high-density lipoprotein cholesterol, apolipoprotein B, and coronary heart disease in a Chinese population undergoing coronary angiography. *J Clin Lipidol* 2017;11(3):646-56
20. Mehta RH, Bhatt DL, Steg PG, et al. Modifiable risk factors control and its relationship with 1-year outcomes after coronary artery bypass surgery: insights from the REACH registry. *Eur Heart J* 2008;29(24):3052-60
21. Vedin O, Hagström E, Stewart R, et al. Secondary prevention and risk factor target achievement in a global, high-risk population with established coronary heart disease: baseline results from the STABILITY study. *Eur J Prev Cardiol* 2013;20(4):678-85
22. Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D, et al. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. *Eur J Prev Cardiol* 2019;26(8):824-35
23. Siniawski D, Masson W, Rossi E, et al. Elegibilidad para la indicación de inhibidores de PCSK9 según las recomendaciones de diferentes sociedades científicas. *Medicina (B Aires)* 2019;79(2):104-10
24. Elamin AFM, Grafton-Clarke C, Wen Chen K, et al. Potential use of PCSK9 inhibitors as a secondary preventative measure for cardiovascular disease following acute coronary syndrome: a UK real-world study. *Postgrad Med J* 2019;95(1120):61-6