

**ASOCIACIÓN ENTRE LA RAZÓN TRIGLICÉRIDOS/LIPOPROTEINA DE ALTA
DENSIDAD (TG/c-HDL) Y LA TASA DE FILTRACIÓN
GLOMERULAR ESTIMADA EN UNA POBLACIÓN ENTRE 15 Y 64 AÑOS DE BUCARAMANGA.**

CAROLINA BECERRA ARIAS



**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE SALUD
ESCUELA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE SALUD PÚBLICA
MAESTRIA EN EPIDEMIOLOGIA
2017**

**ASOCIACIÓN ENTRE LA RAZÓN TRIGLICÉRIDOS/LIPOPROTEINA DE ALTA
DENSIDAD (TG/c-HDL) Y LA TASA DE FILTRACIÓN
GLOMERULAR ESTIMADA EN UNA POBLACIÓN ENTRE 15 Y 64 AÑOS DE BUCARAMANGA.**

CAROLINA BECERRA ARIAS

Trabajo de grado para optar por el Título de Magíster en Epidemiología

DIRECTORA:

LINA MARIA VERA CALA

M.D. MSc PhD Epidemiología

CO-DIRECTOR:

JULIÁN ALFREDO FERNÁNDEZ NIÑO

M.D. MSc PhD Epidemiología

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER

FACULTAD DE SALUD

ESCUELA DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE SALUD PÚBLICA

MAESTRIA EN EPIDEMIOLOGIA

2017

DEDICATORIA

En primer lugar a Dios porque me ha regalado la fortuna de disfrutar mi labor día tras día,
por su bondad infinita hacia mí.

A mis padres, quienes con su apoyo y amor incondicionales me han permitido soñar y ser
feliz en ese recorrido hacia mis sueños, por su entrega y por creer en cada una de mis
decisiones tanto o más que yo. Por su dedicación y su felicidad, que me motivan
diariamente.

A mis hermanos, por su aliento y acompañamiento en cada etapa que emprendo en la
vida. A mis familiares y amigos, quienes comparten mis alegrías y triunfos.
A ti, por ser mi más grande admirador, el más paciente, mi persona favorita y el amor de
mi vida.

AGRADECIMIENTOS

A Dios y a mis padres, a quienes también pertenece este logro y la satisfacción de su consecución.

A mis profesores de la maestría, por su aporte invaluable a mi formación como epidemióloga, a mis compañeros de la séptima cohorte por ser parte también de este proceso de aprendizaje.

Al equipo de trabajo de INEFAC II y a la profesora Myriam Oróstegui por su contribución en la ejecución y evaluación de la cohorte del presente trabajo.

Un agradecimiento especial para mi directora y mi codirector, Dra. Lina Vera y Dr. Julián Fernández, por su dedicación, su orientación, sus enseñanzas y su empeño en el cumplimiento de los objetivos del presente trabajo, así como con los objetivos propuestos para mi formación como magíster.

CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCIÓN.....	17
1. DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO	19
1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	19
1.2. JUSTIFICACIÓN	23
2. OBJETIVOS.....	26
2.1. Objetivo General	26
2.2. Objetivos Específicos.....	26
3. MARCO TEÓRICO.....	27
3.1. ANTECEDENTES	27
3.2. SITUACIÓN ACTUAL DE LA ERC	29
3.2.1. Situación mundial.	29
3.2.2. Situación de la ERC en América Latina.....	30
3.2.3. Situación de la ERC en Colombia.....	32
3.3. DIAGNÓSTICO Y DETERMINACIÓN DE LA ERC	37
3.3.1. Tasa de filtración glomerular (TFG).....	37
3.3.2. Creatinina.....	38
3.3.3. Cistatina C.	39
3.3.4. Albuminuria.....	40
3.4. ECUACIONES PARA LA ESTIMACIÓN DE LA TFG.....	40
3.4.1. Fórmula Cockcroft–Gault (CG).....	41
3.4.2. Formula Modified Diet in Renal Disease (MDRD).....	41
3.4.3. Fórmula Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI).....	42
3.4.4. Ecuación de rule (mayo quadratic).	43
3.4.5 Uso de ecuaciones en Población Santandereana.	44
3.5. FACTORES DE RIESGO	45

3.6. COMPLICACIONES ASOCIADAS A ERC	47
3.6.1. Anemia.	47
3.6.2. Desórdenes minerales y óseos asociados a ERC.....	47
3.6.3. Riesgo cardiovascular.....	48
3.6.4. Dislipidemia.....	48
3.6.5. Problemas nutricionales.	51
3.7. RELACIÓN ENTRE DISLIPIDEMIAS Y ERC.....	51
3.8. HALLAZGOS DE ESTUDIOS PREVIOS	55
3.9. ASOCIACIÓN ENTRE EL COCIENTE Tg/c-HDL Y ERC	57
3.9.1. Tratamientos hipolipemiantes para el manejo de dislipidemias en ERC.....	59
3.9.2. Causas de la dislipidemia.	61
4. ESTRATEGIAS EN SALUD PÚBLICA PARA EL MANEJO DE LA ERC	64
5. PREGUNTA E HIPÓTESIS DE INVESTIGACION	69
5.1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	69
5.2. HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN.....	69
6. METODOLOGÍA	70
6.1. DISEÑO	70
6.2. POBLACIÓN	70
6.2. MUESTRA	71
6.3.1. Tamaño de Muestra y Poder.....	71
6.3.2. Procedimientos de Recolección de la Información.....	73
6.5. VARIABLES.....	73
6.5.1. Variable Dependiente.	73
6.5.2. Variable Independiente.	74
6.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICOS	77
8.7. LIMITACIONES	79
7. ASPECTOS ÉTICOS	82
8. IMPACTO ESPERADO.....	84
9. RESULTADOS	85
9.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO.....	85

9.2 ANÁLISIS DE PÉRDIDAS.....	93
9.3 ANÁLISIS BIVARIADOS.....	98
9.4 ANÁLISIS MULTIVARIANTE.....	101
9.4.1. Modelo de incidencia.....	101
9.4.1.1. Diagnóstico del modelo de incidencia de ERC.....	102
9.4.2. Modelo de regresión lineal 1.....	104
9.4.2.1. Diagnóstico del modelo de regresión lineal 1.....	106
9.4.3. Modelo de regresión lineal 2.....	112
9.4.3.1. Diagnóstico del modelo de regresión lineal 2.....	113
10. DISCUSIÓN.....	120
BIBLIOGRAFÍA.....	128
ANEXOS.....	132

LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Elementos clave para la descripción de la ERC en la práctica clínica	28
Tabla 2. Clasificación de la ERC	33
Tabla 3. Porcentaje de personas con ERC según estadio en Colombia 2014.....	33
Tabla 4. Fórmula CKD-EPI de acuerdo a raza y sexo	43
Tabla 5. Dislipidemias de acuerdo a población blanco	53
Tabla 6. Manejo de las dislipidemias en adultos con ERC.....	61
Tabla 7. Causas de dislipidemias secundarias.....	62
Tabla 8. Cálculo de Poder y Tamaño de muestra según literatura	72
Tabla 9. Impacto esperado del estudio	84
Tabla 10. Características basales de participantes según sexo, 2007.....	87
Tabla 11. Distribución de variables principales según participación en INEFAC I, 2007.....	94
Tabla 12. Modelos bivariados para predecir la participación en el seguimiento 2013-2016	96
Tabla 13. Modelo final para predecir la participación en el seguimiento 2013-2016.	97
Tabla 14. Modelo final de la asociación Tg/c-HDL y la incidencia de ERC en INEFAC 2007-2016.	101
Tabla 15. Linktest del modelo Tg/c-HDL – incidencia ERC	102
Tabla 16. Factor de inflación de la varianza (VIF) para el modelo de incidencia	103
Tabla 17. Modelo de regresión lineal múltiple entre la TFGe continua y la razón Tg/c-HDL	105
Tabla 18. Linktest del modelo de regresión lineal 1	106
Tabla 19. F Factor de inflación de la varianza (VIF) para el primer modelo de regresión lineal ..	107
Tabla 20. Modelo de regresión lineal múltiple entre el delta de la TFGe y la razón Tg/c-HDL	112
Tabla 21. Linktest del modelo de regresión lineal 2	113
Tabla 22. Factor de inflación de la varianza (VIF) para el segundo modelo de regresión lineal ..	114

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Incidencia de ERC-5 por 100.000 afiliados según departamento	35
Figura 2. Factores de riesgo para el desarrollo y progresión de la ERC.....	46
Figura 3. Flujograma de participantes INEFAC I - II.....	85

LISTA DE GRÁFICOS

	Pág.
Grafico 1. Prevalencia de ERC-5 en Colombia 2008 – 2014.....	34
Grafico 2. Grafico 2. Histogramas ed variables cuantitativas evaluadas en INEFAC I	86
Grafico 3. TFGe según hipertensión en participantes INEFAC I, 2007	89
Grafico 4. TFGe según diabetes en participantes INEFAC I, 2007	90
Grafico 5. Promedio de circunferencia de cintura por IMC según sexo	90
Grafico 6. Niveles de Tg/c-HDL en suero: mediana y distribución según sexo.....	91
Grafico 7. Relación lineal entre TFGe en 2013-2016 y Tg/c-HDL en 2007	93
Grafico 8. Relación entre TFGe y Tg/c-HDL según sexo, 2007	99
Grafico 9. Relación entre TFGe y Tg/c-HDL según sexo grupos de edad, 2007	100
Grafico 10. Regresión polinomial local entre TFGe y Tg/c-HDL	100
Grafico 11. Curva ROC de modelo de incidencia de ERC	103
Grafico 12. Residuales Leverage versus probabilidad predicha de ERC	104
Grafico 13. Residuales normalizados versus Leverage modelo 1	108
Grafico 14. DFBetas para el primer modelo de regresión lineal.....	109
Grafico 15. Normalidad de residuos estudentizados modelo 1.....	110
Grafico 16. Distribuciones de residuos modelo de regresión lineal 1	110
Grafico 17. Residuales aumentados parcialmente versus Tg/c-HDL modelo 1	111
Grafico 18. Homogeneidad de varianzas de residuos modelo 1	111
Grafico 19. Residuales normalizados versus Leverage modelo 2	115
Grafico 20. DFBetas para el segundo modelo de regresión lineal.....	115
Grafico 21. Normalidad de residuos estudentizados modelo 2.....	116
Figura 22. Distribuciones de residuos modelo de regresión lineal 2	116
Figura 23. Residuales aumentados parcialmente versus Tg/c-HDL modelo 2.....	117
Figura 24. Homogeneidad de varianzas de residuos modelo 2	118

LISTA DE ANEXOS

	Pág.
Anexo A. Operacionalización de variables	133
Anexo B. Cronograma	138
Anexo C. Consentimiento informado para las familias.....	140
Anexo D. Consentimiento informado para los individuos	144

RESUMEN

TITULO: ASOCIACIÓN ENTRE LA RAZÓN TRIGLICÉRIDOS/LIPOPROTEINA DE ALTA DENSIDAD (TG/c-HDL) Y LA TASA DE FILTRACIÓN GLOMERULAR ESTIMADA EN UNA POBLACIÓN ENTRE 15 Y 64 AÑOS DE BUCARAMANGA*.

AUTOR: CAROLINA BECERRA ARIAS**

PALABRAS CLAVE: Enfermedad Renal Crónica, Dislipidemias, Incidencia, Cohorte.

DESCRIPCIÓN:

Introducción: La Enfermedad Renal Crónica (ERC) se ha convertido en los últimos años en un problema de salud pública debido a la alta carga de multimorbilidad que implica. Los pacientes con la enfermedad presentan un mayor riesgo de mortalidad por eventos cardiovasculares, así como una disminución en la calidad de vida, especialmente, en las fases tardías de la ERC. Se ha encontrado que la razón triglicéridos/lipoproteína de alta densidad (Tg/c-HDL) estaría asociada con el desarrollo y progresión de este padecimiento.

Metodología: Diseño de estudio analítico de cohorte prospectiva, que incluye una muestra de 1626 participantes de la cohorte INEFAC evaluados durante los seguimientos realizados en los años 2007 y 2013-2016. Para determinar la exposición principal se tomaron valores de referencia según la guía ATP III - con un punto de corte Tg/c-HDL > 3,75. Los casos de ERC se definieron como una TFGe < 60 ml/min/1,73 m² o con diagnóstico médico previo. Se ajustó un modelo de regresión binaria para evaluar la incidencia de la enfermedad, y dos modelos de regresión lineal múltiple para la razón continua y el delta de la misma, respectivamente.

Resultados: la media de edad fue de 42 ± 13 años y la proporción de mujeres del 67,3% (1094). Se estimó la incidencia de ERC el periodo 2007-2016 0,64% (IC 95% 0,26 – 1,01). El 54,4% (IC 95% 23,7 – 85,4) de los casos incidentes eran hipertensos en el 2007; el 18,2% (IC 95% 5,7 – 42,1) diabéticos y el 36,4% (IC 95% 6,5 – 66,2) presentaban obesidad previamente. No se encontró asociación estadísticamente significativa entre la razón Tg/c-HDL y la ERC en la población estudiada.

* Trabajo de Investigación

** Facultad de Salud. Escuela de Medicina, Departamento de Salud Pública. Maestría en Epidemiología.
Directora: Lina María Vera Cala. Codirector: Julián Alfredo Fernández Niño

ABSTRACT

TITLE: ASSOCIATION OF THE RATIO TRIGLYCERIDES/HIGH-DENSITY LIPOPROTEIN CHOLESTEROL RATIO AND THE ESTIMATED GLOMERULAR FILTRATION RATE IN A POPULATION BETWEEN 15 AND 64 YEARS OLD FROM BUCARAMANGA*.

AUTHOR: CAROLINA BECERRA ARIAS**

KEYWORDS: Chronic Kidney Disease, Dyslipidemia, Incidence, Cohort.

DESCRIPTION:

Introduction: Chronic Kidney Disease (CKD) has had a strong impact on global public health due to its high morbidity and mortality rates. Patients with the disease have a higher cardiovascular events risk with impairment in their qualities of life. It has been found that the ratio Tg/HDL is associated with the development or progression of the disease.

Methodology: Analytic ambispective cohort study with 1626 participants in the first follow up in 2007 and a second follow up in 2013-2016. For the main exposure normal lipid values defined by the ATP III were used as a reference. A Tg/c-HDL ratio > 3.75 was the threshold for the exposed group. CKD cases were defined with an eGFR<60 ml/min/1.73m² or with a previous medical diagnosis. The incidence was estimated from a binary regression model and two linear multiple regression models were used for the evaluation of the ratio in its continuous form and its delta respectively.

Results: The mean age was 42 and standard deviation of 13, women were 67.3% (1094) of total participants in 2007. The estimated CKD incidence of 2007-2016 was 0.64% (CI 95% 0.26 – 1.01). From the incident cases 54.4% (95% CI 23.7 – 85.4) were hypertensive, 18.2% (95% CI 5.7 – 42.1) diabetics and 36.4% (95% CI 6.5 – 66.2) were obese in 2007. We did not find a statistically significant association between Tg/c-HDL ratio and CKD in the studied population.

* Research Work

** Faculty of Health. School of Medicine, Public Health Department. Master in Epidemiology. Director: Lina María Vera Cala. Codirector: Julián Alfredo Fernández Niño

INTRODUCCIÓN

En los últimos años la Enfermedad Renal Crónica (ERC) ha tenido un impacto en la salud pública mundial, en gran parte por su tendencia hacia el incremento^{1,2,3}. Simultáneamente, los principales factores asociados a la enfermedad: hipertensión (HTA), diabetes y obesidad han mostrado un aumento progresivo, lo cual agudiza la situación de la enfermedad renal^{4,5}. Asimismo, se han encontrado un mayor número de casos que han alcanzado las fases tardías de la enfermedad (ERFT); con esto se acentúan los costos relacionados con el tratamiento, como la terapia de reemplazo renal (TRR)^{6,7}. Lo anterior a su vez implica un mayor número de complicaciones y mortalidad por enfermedad cardiovascular (ECaV) en la ERC ¹.

Con el fin de brindar un adecuado manejo a las personas con enfermedad renal crónica, las estrategias de salud nacionales realizan determinaciones de marcadores de daño renal a individuos con mayor riesgo de desarrollar la patología^{8,9}. Algunos de estos marcadores

¹ SARNAK MJ, LEVEY AS, SCHOOLWERTH AC, CORESH J, CULLETON B, HAMM LL, et al. Kidney Disease as a Risk Factor for Development of Cardiovascular Disease: A Statement From the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circ Cardiovasc Interv.* 2003;108:2154–69.

² HERNÁNDEZ HR, SILVA H, VELASCO M, PELLEGRINI F, MACCHIA A, ESCOBEDO J, et al. Hypertension in seven Latin American cities: the Cardiovascular Risk Factor Multiple Evaluation in Latin America (CARMELA) study. *J Hypertens.* 2010;28:24–34.

³ JHA V, GARCIA-GARCIA G, ISEKI K, LI Z, NAICKER S, PLATTNER B, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet.* 2013;382(13): 260–272.

⁴ KAIN J, VIO F, ALBALA C. Obesity trends and determinant factors in Latin America. *Cad saude publica/Minist da Saude, Fund Oswaldo Cruz, Esc Nac Saude Publica.* 2003;19(1):S77–86.

⁵ ANDRADE F. Trends on diabetes and obesity prevalence in Latin America and the Caribbean: a review of the literature and new estimates. *Univ Wisconsin-Madison* [Internet]. Disponible en: <http://epc2006.princeton.edu/papers/60065>.

⁶ SHENA FP. Epidemiology of end-stage renal disease: International comparisons of renal replacement therapy. *Kidney Int Suppl.* 2000;57(74):39–45.

⁷ ROSA DG, GONZALEZ BM, PECOITS FR, MARINOVICH S, FERNANDEZ S, LUGON J. Renal replacement therapy in Latin American end-stage renal disease. *Clinical Kidney J.* 2014(7):431–436.

⁸ ROGGERI DP, ROGGERI A, SALOMONE M. Chronic Kidney Disease: Evolution of Healthcare Costs and Resource Consumption from Predialysis to Dialysis in Piedmont Region, Italy. *Advances in Nephrology.* 2014:1-6.

consisten en mediciones de albuminuria, proteinuria, hemoglobina glicosilada y LDL. De esta forma, se pueden identificar los casos en etapas iniciales en los que se puede retardar la progresión y complicaciones posteriores, y por ende también el riesgo de ECV¹⁰. Desde hace algunos años el interés de ciertos autores se ha tornado sobre la potencial asociación entre las dislipidemias y la ERC ^{11,12,13}. Se ha identificado al metabolismo anormal de las lipoproteínas como posible causa de la enfermedad renal y además, que la ERC moderada se ha asociado con hipertrigliceridemia y bajos niveles de HDL¹⁴, de modo que esta relación sería bi-direccional.

⁹ DE BOER IH, ASTOR BC, KRAMER H, PALMAS W, SELIGER SL, SHLIPAK MG, et al. Lipoprotein abnormalities associated with mild impairment of kidney function in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(1):125–32

¹⁰ CULLETON BF, LARSON MG, WILSON P, EVANS JC, PARFREY PS, LEVY D. Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int Suppl.* 1999;(56):2214–2219.

¹¹ ROGGERI DP, ROGGERI A, SALOMONE M, Op. Cit.

¹² DE BOER IH, ASTOR BC, KRAMER H, PALMAS W, SELIGER SL, SHLIPAK MG, Op. Cit.

¹³ CULLETON BF, LARSON MG, WILSON P, EVANS JC, PARFREY PS, LEVY D, Op. Cit.

¹⁴ *Ibid.*

1. DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO

1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Enfermedad Renal Crónica (ERC) se ha convertido en un problema de salud pública global debido a su aumento progresivo tanto en la incidencia como en la prevalencia con el transcurrir del tiempo. Lo anterior representa mayor número de comorbilidades y mortalidad debida a sus complicaciones, mientras se incrementan los costos relacionados con el manejo y tratamiento de esta¹⁵.

Se estima que la prevalencia a nivel mundial oscila entre el 8% y 16%¹⁶ y sus complicaciones incluyen: incremento en la mortalidad cardiovascular, progresión de la enfermedad renal, daño renal agudo, anemia, desórdenes minerales y óseos, entre otros. Sus principales factores de riesgo corresponden a: hipertensión arterial (HTA), diabetes y obesidad, las cuales a su vez constituyen las principales enfermedades crónicas emergentes en el mundo y causas importantes de la enfermedad cardiovascular (ECaV)¹⁷.

La prevalencia global de HTA para el año 2000 se encontraba alrededor del 26%¹⁸ con la mayor proporción de casos en países industrializados. En América Latina se ha encontrado que el 40,7% de los hombres y el 34,8%¹⁹ de las mujeres conviven con la enfermedad; mientras que en esta misma región la patología presenta una mayor asociación con la incidencia de infarto agudo de miocardio (IAM), respecto a las estimaciones mundiales. Esto se soporta con los hallazgos del estudio de HTA realizado en 7 países latinoamericanos bajo la iniciativa CARMELA (evaluación múltiple de factores de riesgo cardiovasculares en Latinoamérica), según el cual para el 2025 tales estimaciones pueden

¹⁵ SARNAK MJ, LEVEY AS, SCHOOLWERTH AC, CORESH J, CULLETON B, HAMM LL, Op. Cit.

¹⁶ *Ibíd.*

¹⁷ SARNAK MJ, LEVEY AS, SCHOOLWERTH AC, CORESH J, CULLETON B, HAMM LL, Op. Cit.

¹⁸ HERNÁNDEZ HR, SILVA H, VELASCO M, PELLEGRINI F, MACCHIA A, ESCOBEDO J, Op. Cit.

¹⁹ *Ibíd.*

presentar un incremento de hasta el 80% en países en vía de desarrollo, entre ellos algunos latinoamericanos. Lo anterior es explicado en parte por la transición económica, la industrialización y la globalización que enfrentan y bajo los cuales se presentan cambios especialmente comportamentales que predisponen los individuos a un mayor riesgo de desarrollar HTA y otros factores de riesgo relacionados con la ECaV²⁰.

Por otro lado, otro de los factores asociado con la ERC corresponde a la diabetes que presenta una prevalencia del 6,4% y se espera que para el 2030 la cifra haya alcanzado el 7,7%²¹ en el mundo y cerca de 39 millones de adultos con este padecimiento. La situación en América Latina es similar a lo hallado para la HTA; las prevalencias desde 1995 de 5,7% al 2025 (8,1%)²² representan un aumento aproximado del 42%, lo cual ha influido de manera considerable en el aumento global de las prevalencias de la enfermedad. En cuanto a la obesidad, para inicios del siglo 21 se estimó que 312 millones de adultos la padecían alrededor del mundo²³. Las cifras son limitadas para LA y se tienen registros principalmente de población infantil. Sin embargo, datos de encuestas demográficas y de salud estimaron que en mujeres adultas variaba entre 2,6% y 12,1% para 1998²⁴ en países más pobres y con mayor producto interno bruto (PIB) respectivamente, con una tendencia al incremento pese a que en circunstancias pueden encontrarse obesidad y desnutrición dentro de los mismos países. Con la modernización se ha presentado además del mayor acceso a comida procesada la disminución en la actividad física de las poblaciones, lo cual acrecenta la problemática del peso; al respecto Andrade expone que los hispanos poseen mayor grasa abdominal lo cual supone mayor riesgo de desarrollar diabetes al mismo tiempo²⁵.

²⁰ HERNÁNDEZ HR, SILVA H, VELASCO M, PELLEGRINI F, MACCHIA A, ESCOBEDO J, Op. Cit.

²¹ *Ibíd.*

²² *Ibíd.*

²³ JHA V, GARCIA-GARCIA G, ISEKI K, LI Z, NAICKER S, PLATTNER B, Op. Cit.

²⁴ KAIN J, VIO F, ALBALA C, Op. Cit.

²⁵ ANDRADE F, Op. Cit.

Dado el incremento paulatino en la expectativa de vida en el mundo junto con la prevalencia de hipertensión y diabetes, las cifras de enfermedad renal en fase terminal (ERFT) han ascendido proporcionalmente²⁶. La terapia de reemplazo renal (TRR) es la herramienta más útil para el manejo de los pacientes que han alcanzado la ERFT. Su uso está relacionado con las limitaciones socioeconómicas y las regulaciones en salud de cada país que determinan la cobertura y alcance de las terapias sustitutivas. Para 1996, aproximadamente 1 millón de pacientes en el mundo recibían TRR (diálisis o trasplante renal) y 200 mil nuevos pacientes comenzaron a recibir la terapia²⁷. Para el mismo año en Nueva Zelanda y Australia se encontraron 11.066 pacientes que recibían TRR, en Canadá 18.874, Japón 167.192 y en Europa 282.847²⁸. En tanto que en América Latina los registros mostraron un incremento en la prevalencia de TRR en ERFT de 119 pacientes por millón de habitantes (pmh) en 1991 a 660 en 2010 (Hemodiálisis: 413 pmh, Diálisis peritoneal: 135 pmh y trasplantes: 111 pmh)²⁹.

Estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para los años 2000 a 2012 indicaron que la ER originó 815.000 muertes durante el periodo (1,5% del total de muertes globales) con la pérdida de 28.698.000 años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) correspondiente al 1% del total perdidos³⁰.

Además de lo anterior, la ERC implica consecuencias económicas directas, como la disminución del PIB, resultado de la inversión para tratamiento y manejo de los pacientes enfermos y en general incremento en los costos de su bienestar. En países desarrollados, el costo de la ERFT representa del 2% - 3% del gasto total en salud, para lo cual se debe considerar que esta población es de tan solo el 0,02% - 0,03% del total de la población

²⁶ SHENA FP, Op. Cit.

²⁷ *Ibíd.*

²⁸ *Ibíd.*

²⁹ ROSA DG, GONZALEZ BM, PECOITS FR, MARINOVICH S, FERNANDEZ S, LUGON J, Op. Cit

³⁰ ROGGERI DP, ROGGERI A, SALOMONE M, Op. Cit.

mundial³¹. El costo total para el año 2010 fue de 522,8 billones de dólares con un incremento del 6,5% respecto al año anterior³². En el 2012, según el Sistema de Información Renal de los Estados Unidos (USRDS), el gasto de la ERC fue de 32,9 billones de dólares, correspondiente a un 8% mayor que el del 2009³³.

Dado el costo que involucra la enfermedad, así como el riesgo de complicaciones y por ende mayor mortalidad, se han implementado estrategias a nivel mundial que permitan un diagnóstico oportuno. Desde hace algunos años se ha estudiado la relación entre las dislipidemias y la ERC. Inicialmente algunos estudios que evaluaban factores de riesgo para ECaV encontraron que la ER incrementaba el riesgo de presentar ECaV a lo largo del tiempo³⁴. Seguidamente, se buscó estudiar los determinantes para la ER a fin de mitigar las muertes por ECaV, con lo que se evidenció en algunas investigaciones una asociación significativa entre las dislipidemias y la ERC, lo cual determinó los grupos que presentan mayor riesgo de mortalidad cardiovascular y complicaciones renales³⁵. De esta manera al realizar un tamizaje en personas que presenten cualquier tipo de dislipidemia, se podrían detectar de manera oportuna los casos de ER subclínica en etapa inicial, a fin de brindarles el manejo y tratamiento indicados que al mismo tiempo contribuyan a disminuir la incidencia de comorbilidades y mortalidad debida a ERC, especialmente por ECaV³⁶.

³¹ *Ibíd.*

³² *Ibíd.*

³³ *Ibíd.*

³⁴ DE BOER IH, ASTOR BC, KRAMER H, PALMAS W, SELIGER SL, SHLIPAK MG, Op. Cit.

³⁵ CULLETON BF, LARSON MG, WILSON P, EVANS JC, PARFREY PS, LEVY D, Op. Cit

³⁶ *Ibíd.*

1.2. JUSTIFICACIÓN

Dada la alta prevalencia de la ERC tanto en nuestro departamento como en la capital de este, resulta necesario realizar un diagnóstico oportuno con la posterior atención precoz, especialmente en grupos que presentan mayor riesgo de morbilidad debida a la enfermedad. Al mismo tiempo podría facilitarse su control y el manejo de las posibles complicaciones, se disminuyen los costos relacionados y de esta manera se permite brindar al paciente una mejor calidad en la atención de la ERC³⁷³⁸. Al tomar en cuenta los hallazgos de estudios previos a nivel mundial en los que se ha establecido la asociación entre dislipidemias y ERC - mediante la estimación de la TFG – vale la pena estudiar si en población residente en Bucaramanga de estratos 2 y 3 entre los 15 y 64 años de edad se encuentra dicha relación. Con este hallazgo podría contribuirse a la detección de casos sin diagnóstico a través de pruebas más asequibles y de menor costo, con el fin de prevenir el desarrollo de ERC. En este orden de ideas sería posible evitar las complicaciones y mortalidad asociadas con la enfermedad, con un importante impacto para la salud de la comunidad.

En Bucaramanga se realizó un estudio de corte transversal en 2001 a fin de determinar la prevalencia y el impacto de los factores de riesgo de la ECaV en una población entre 15 y 64 años, residentes en estratos socioeconómicos 2 y 3. La iniciativa formaba parte del programa CARMEN (Conjunto de Acciones para la Reducción Multifactorial de Enfermedades No Transmisibles – liderado por la OMS desde 1995, con el fin de diseñar programas de prevención para la reducción de ECaV). Los resultados permitieron establecer que la hipercolesterolemia, hipertensión y la obesidad abdominal son los principales factores asociados al riesgo de padecer enfermedad cardiovascular en dicha

³⁷ CUSUMANO AM, Bedat MCG. Chronic kidney disease in Latin America: Time to improve screening and detection. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(2):594–600.

³⁸ KOLESNYK I, NOORDZIJ M, KOLESNYK M, KULYZKY M, JAGER KJ. Renal replacement therapy in Ukraine: epidemiology and international comparisons. *Clin Kidney J* [Internet]. 2014 Abril 24 [fecha de acceso 2015 Julio 28];7(3):330–335. Disponible en: <http://ckj.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/ckj/sfu03737>.

población³⁹. Este estudio se constituyó en la evaluación basal del estudio de cohorte INEFAC, cuyo objetivo fue establecer la incidencia de enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo. A partir de la primera medición longitudinal en 2007 (INEFAC I) se incluyó la medición de variables como creatinina, BUN y proteinuria, lo cual permite determinar la incidencia de ERC en la población estudiada dado que la segunda medición (INEFAC II) se encuentra en proceso e incluye dichas variables igualmente⁴⁰. De esta manera resulta posible la evaluación de la asociación de la razón Tg/c-HDL y la incidencia de la ERC (mediante estimación de la TFG), a través de los datos de INEFAC, que permita obtener resultados aplicables a la población blanco a través de los seguimientos realizados.

En 2006, Gómez realizó una revisión sobre la ER en Colombia, pues hasta ese momento no se contaba con estudios ni información acerca de cifras de prevalencia o incidencia con las que se pudieran evaluar los casos y manejar los pacientes diagnosticados. El autor expone que desde la implementación de la ley 100 en el país en 1993 se produjo un incremento en el número de pacientes en diálisis hasta alcanzar una prevalencia de 44,7 pmh a 294,6 pmh en 1998; a lo cual debe sumarse un subregistro considerable por el porcentaje de personas sin seguridad social⁴¹.

Sin embargo, la información es escasa y surge la necesidad de evaluar estrategias adicionales y más prácticas, como lo es la evaluación del perfil lipídico, que permitan diagnosticar casos iniciales de ERC a través de metodologías accesibles para la población. Simultáneamente, podría mitigarse el impacto negativo sobre la salud de aquellos que se encuentran a riesgo de desarrollar la enfermedad, mediante la identificación de tales

³⁹ LEVEY AS, STEVENS L A, SCHMID CH, ZHANG YL, CASTRO AF, FELDMAN HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604–12.

⁴⁰ BAUTISTA LE, OROSTEGUI M, VERA LM, PRADA GE, OROZCO LC, HERRÁN OF. Prevalence and impact of cardiovascular risk factors in Bucaramanga , Colombia: results from the Countrywide Integrated Noncommunicable Disease Intervention Programme (CINDI / CARMEN) baseline survey. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2006;13:769-775.

⁴¹ GÓMEZ RA. Renal disease in Colombia. *Ren Fail.* 2006;28(8):643–7.

grupos y evitar así la progresión a fases tardías. De esta manera se lograrían reducir los costos que implican las complicaciones de la enfermedad, así como el manejo de la ERFT como las diálisis o la terapia de reemplazo renal.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo General

- Establecer la asociación entre la razón Tg/c-HDL y la incidencia de ERC, medida a través de la TFGe en la población asistente a la primera evaluación de seguimiento de la cohorte INEFAC, durante el período comprendido entre 2007 y 2015.

2.2. Objetivos Específicos

- Describir la distribución de la razón Tg/c-HDL en la población a estudiar.
- Describir la distribución de la TFG en la población de estudio.
- Establecer los puntos de corte en los valores de la razón Tg/c-HDL que presenten mejor predicción de la disminución de la TFGe en la población estudiada.
- Identificar variaciones en los niveles de la TFGe en la población estudiada durante el período comprendido entre 2007 y 2015, que pudieran relacionarse con el desarrollo o evolución de ERC.
- Estimar la incidencia de ERC en la población estudiada, a partir de la medición de la TFGe, durante el período comprendido entre 2007 y 2015.

3. MARCO TEÓRICO

3.1. ANTECEDENTES

La tendencia mundial actual señala el aumento de las enfermedades no transmisibles producto de la globalización y los cambios en el estilo de vida. De este modo se ha incrementado el interés por dilucidar aspectos relacionados con el desarrollo de enfermedades crónicas como la ECaV, la ERC, obesidad, HTA, entre otros; y el comportamiento de sus factores de riesgo en diferentes poblaciones⁴².

La ERC se define según las Guías de Práctica Clínica para el Manejo de las Dislipidemias en la ERC (K/DOQI: Clinical Practice Guidelines for managing dyslipidemias in chronic kidney disease) como la persistencia por al menos 3 meses de:

- Anormalidades estructurales o funcionales del riñón, con o sin alteración de la TFGe, evidenciado a través de marcadores de daño renal en sangre u orina, o en imágenes diagnósticas, o,
- Valor de la TFG $<60 \text{ mL/min/1.73m}^2$, con o sin daño renal⁴³.

La ERC constituye actualmente un problema de Salud Pública mundial, presenta una prevalencia alrededor del 10%-13%⁴⁴ y su impacto radica en el mayor riesgo que presentan quienes la padecen de desarrollar eventos cardiovasculares, complicaciones renales como la ERFT y por ende mayor morbimortalidad. En las etapas más avanzadas de la enfermedad se requieren tratamientos complejos como la diálisis (hemodiálisis HD, diálisis peritoneal PD) o incluso el trasplante de riñón.

⁴² HUANG Y, GAO L, XIE X, TAN SC. Epidemiology of dyslipidemia in Chinese adults: meta-analysis of prevalence, awareness, treatment, and control. *Popul Health Metr.* 2014;12:1-9.

⁴³ CORREA BA, CONCENTINO BD, CUABRO PE, DIAZ AF. Comportamiento del perfil lipídico en pacientes con enfermedad renal crónica en estadios 2 a 4. hospital central de maracay, estado aragua año 2012. *Comunidad y Salud.* 2013;11(2):38-46.

⁴⁴ CULLETON BF, LARSON MG, WILSON P, EVANS JC, PARFREY PS, LEVY D, Op. Cit.

Dado el incremento que se ha presentado durante los últimos años en la prevalencia de enfermedades crónicas como la diabetes, hipertensión, obesidad, dislipidemias entre otras, que actúan a su vez como factores de riesgo para la ERC, es notorio también el acrecentamiento de su prevalencia en países desarrollados y en aquellos en vía de desarrollo⁴⁵.

Tabla 1. Elementos claves para la descripción de la ERC en la práctica clínica⁴⁶

Dominio	Ejemplo
Severidad	Nivel de TFG
Tratamiento	Terapias para la causa de la ER Modalidad de tratamiento para la falla renal
Marcador de daño renal y enfermedad	Anormalidades patológicas Relación albuminuria/proteinuria Anormalidades en imagenología
Causa de enfermedad renal	Enfermedad renal diabética Enfermedad renal no diabética <ul style="list-style-type: none"> - Enfermedades glomerulares - Enfermedades tubulointersticiales - Enfermedades cardiovasculares - Enfermedades quísticas Enfermedad en el receptor de trasplante renal
Presencia y severidad de complicaciones	Hipertensión Anemia Malnutrición Enfermedad mineral y de hueso
Presencia y severidad de condiciones de comorbilidad	Diabetes Enfermedad cardiovascular Infecciones crónicas Cáncer
Pronóstico	Antecedentes de factores de riesgo para progresión rápida. Factores de riesgo para enfermedad cardiovascular

⁴⁵ CORESH J, SELVIN E, STEVENS L A, MANZI J, KUSEK JW, EGGERS P, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. JAMA. 2007;298(17):2038–47.

⁴⁶ LEVEY A S, ATKINS R, CORESH J, COHEN EP, COLLINS AJ, Eckardt K-U, et al. Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives - a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. Kidney Int. 2007;72(3):247–59.

Debido a lo anterior, actualmente organizaciones de Salud Pública y los distintos gobiernos dirigen sus esfuerzos hacia la detección temprana de la enfermedad renal, mediante herramientas fáciles y prácticas de usar. Aquí se incluyen exámenes de laboratorio y ayudas diagnósticas que permiten un dictamen oportuno. De esta manera, se controla el desarrollo de la ERC - con sus complicaciones - y se disminuye el riesgo de morir por ECaV, el cual es mayor que el hecho de presentar complicaciones renales mismas ⁴⁷. Durante las primeras etapas de la ERC se evalúa el daño renal presentado a través de la determinación de los niveles de albumina en orina, mientras que en estadios más avanzados de la enfermedad se valora el decremento de la función renal mediante la medición o estimación de la tasa de filtración glomerular (TFG)⁴⁸.

Tabla 2. Clasificación de la Enfermedad Renal Crónica. Guías K/DOQI (15)

Etapa	Descripción	TFG (mL/min/1.73m ²)
G1	Daño renal con TFG normal o elevada	≥ 90
G2	Daño renal con disminución leve TFG	60 - 89
G3a	Daño renal con disminución leve a moderada de TFG	45 - 59
G3b	Disminución moderada a severa de TFG	30 - 44
G4	Disminución severa TFG	15 - 29
G5	Falla renal	<15 o diálisis

3.2. SITUACIÓN ACTUAL DE LA ERC

3.2.1. Situación mundial. En el mundo los países con mayores tasas de prevalencia para la ERC en etapa 5 (ERC-5) por 100.000 habitantes son: Japón con 236,5, Estados Unidos (197,6), México (140,9) Chile (126,3), España (109) y Uruguay con 107,3 ⁴⁹. En los Estados

⁴⁷ *Ibíd.*

⁴⁸ THE NATIONAL KIDNEY FOUNDATION. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Managing Dyslipidemias in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis.* 2003;41(4):S1-S2.

⁴⁹ FONDO COLOMBIANO DE ENFERMEDADES DE ALTO COSTO. Situación de la Enfermedad Renal en Colombia 2014. Citado el 21 de Abril d 2015. Disponible en:

Unidos se estima que más de 20 millones ⁵⁰ de adultos viven con ERC, muchos de los cuales no están aún diagnosticados. A partir de esto la ER se posiciona como la novena causa de muerte en este país. En cuanto a los costos atribuidos a los pacientes con falla renal, en el 2012 cerca de 29 billones de dólares fueron destinados para su manejo lo cual corresponde al 6%⁵¹ del presupuesto en salud del país. Para pacientes mayores de 65 años con ERC el costo fue de aproximadamente 45 billones en el mismo año, o lo que es más de 20.000 dólares por persona al año⁵².

La prevalencia estimada de ERC para E.U. según la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (NHANES) para el período comprendido entre 2001 y 2008 correspondió al 26%⁵³ para el grupo etario mayor de 60. Para el de 20 a 30 fue del 0,2%⁵⁴ y los dos grupos presentaron un incremento respecto al período de 2003 - 2006. Se encontró además que los afroamericanos presentan una tasa de incidencia tres veces mayor comparado con los americanos y los caucásicos lo cual demuestra el papel que desempeña la raza en la ER⁵⁵.

3.2.2. Situación de la ERC en América Latina. La situación de la ERC en América Latina no es muy distante a la de países industrializados pues en los últimos años ha atravesado por una transición epidemiológica en donde la mortalidad y la natalidad han venido disminuyendo. A lo anterior se le suma la incorporación de cambios rápidos en los estilos de vida, lo cual guarda estrecha relación con el incremento en la expectativa de vida de la mayoría de los países latinoamericanos, mientras continúa la lucha contra infecciones

<https://cuentadealtocosto.org/site/images/Publicaciones/Situacion%20de%20la%20ERC%20Colombia%202014.pdf>.

⁵⁰ *Ibíd.*

⁵¹ LEVEY AS, ATKINS R, CORESH J, COHEN EP, COLLINS AJ, Op. Cit.

⁵² NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. National Kidney and Urologic Diseases Information Clearinghouse (NKUDIC). Citado el 2 de Mayo de 2015. Disponible en: <http://kidney.niddk.nih.gov/KUDiseases/pubs/kustats/>.

⁵³ *Ibíd.*

⁵⁴ *Ibíd.*

⁵⁵ *Ibíd.*

como el VIH y otras reemergentes como el dengue y el Chagas⁵⁶. Sin embargo, los factores de riesgo para la ER varían en los diferentes países y están relacionados con el PIB y el porcentaje de cobertura de los diferentes sistemas de salud, lo que ha llevado a un incremento gradual de la prevalencia de ERC en los últimos años⁵⁷.

Pese a lo anterior, la información aún es muy escasa y resulta entonces imprescindible llevar a cabo estudios que indaguen la situación específica de las diferentes poblaciones en el mundo. De esta forma, se podrían implementar las medidas de salud pública necesarias que permitan tomar acciones sobre aquellas personas que presentan un mayor riesgo de desarrollar ERC y las complicaciones derivadas de esta⁵⁸. En algunos estudios latinoamericanos, como los realizados en Cuba, se ha encontrado que los casos prevalentes con hemodiálisis están determinados por la alta frecuencia de factores clásicos para la ECaV, Diabetes Mellitus (DM), hábito de fumar, dislipidemia, HTA e hipertrofia ventricular izquierda. También están otros no clásicos como peso, índice de comorbilidad y el tiempo en hemodiálisis registrado⁵⁹.

De acuerdo a la información del Registro Latinoamericano de Diálisis y Trasplante renal (LADKTR), como parte de la Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión (SLANH), las cifras de ERFT también se han incrementado con el tiempo. Esto se debe especialmente porque desde que operan los registros se ha podido obtener mayor conocimiento de la situación de pacientes renales en estos países, así como del registro de TRR. La prevalencia de ERFT bajo TRR pasó de 119 pmh en 1991 a 660 pmh en 2010⁶⁰, con mayor proporción de pacientes en hemodiálisis comparado con la diálisis peritoneal y el

⁵⁶ ROSA DG, GONZALEZ BM, PECOITS FR, MARINOVICH S, FERNANDEZ S, LUGON J, Op. Cit.

⁵⁷ CUSUMANO AM, BEDAT MCG, Op. Cit.

⁵⁸ *Ibíd.*

⁵⁹ SANTOS P, CAO H, BARBOSA F. Factores de riesgo y complicaciones cardiovasculares en pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis: prevalencia, morbilidad y mortalidad. *Revista cubana de Investigaciones Biomédicas*. 2012;31(2):214–225.

⁶⁰ CUSUMANO AM, BEDAT MCG, Op. Cit.

trasplante renal, según lo cual para Puerto Rico, Argentina, México, Uruguay y Chile, las cifras oscilaron entre 777 y 1.136 pmh⁶¹.

En cuanto a terapia, la opción de hemodiálisis sigue siendo la de preferencia en la región (75%), de los cuales el 39%⁶² se encuentra en Brasil. Por otro lado, en Colombia la diálisis peritoneal es la más frecuente, aunque en los últimos años ha pasado de 54% en 2000 a 31,3% en 2010⁶³. Con relación al trasplante renal la tasa alcanzó el 19,1 pmh en 2010, con la mayor cantidad llevada a cabo en Brasil (4.630 pmh)⁶⁴. La prevalencia total de TRR se correlaciona de manera directa con el PIB ($R=0,86$) y la expectativa de vida al nacer ($R=0,58$)⁶⁵, lo cual sugiere un incremento en el tiempo incluso en países con cobertura en salud del 100% para TRR, donde se asemejan con las cifras de países industrializados.

3.2.3. Situación de la ERC en Colombia. En Colombia al 30 de Junio de 2014 se registraron 770.428⁶⁶ casos de ERC en estadios 1 al 5 y una tasa de mortalidad de 28,19 x 100.000 afiliados⁶⁷, según cifras de la Cuenta de alto Costo del año 2015. La cuenta fue creada en 2008 con el fin de consolidar información reportada por las distintas instituciones prestadoras de salud del país, en relación a la ERC y a otras patologías contempladas en la resolución 4700 de 2008 y la 2463 de 2014. El principal objetivo es desarrollar políticas y generar conocimiento que permita una mejor calidad de vida de los pacientes diagnosticados con alguna de las patologías clasificadas como de alto costo, entre estas la ERC⁶⁸.

⁶¹ *Ibíd.*

⁶² GONZALEZ BM, ROSA DG, PECOITS FR, FERREIRO A, GARCÍA GG, CUSUMANO A, et al. Burden of disease: prevalence and incidence of ESRD in Latin America. *Clin Nephrol.* 2015;83(S1):3–6.

⁶³ *Ibíd.*

⁶⁴ *Ibíd.*

⁶⁵ *Ibíd.*

⁶⁶ FONDO COLOMBIANO DE ENFERMEDADES DE ALTO COSTO, Op. Cit.

⁶⁷ *Ibíd.*

⁶⁸ *Ibíd.*

Tabla 3. Porcentaje de personas con ERC según etapa en Colombia, 2014⁶⁹

	Casos	Frecuencia	I.C. 95%
Sin ERC	456.045	15%	14,9% – 15%
Estadio 1	111.077	3,6%	3,6% – 3,6%
Estadio 2	235.332	7,7%	7,7% – 7,7%
Estadio 3	366.628	12%	11,9% - 12,1%
Estadio 4	33.600	1,1%	1% - 1,2%
Estadio 5	23.791	0,8%	0,8% - 0,8%
No estudiados	1.829.095	59,9%	59,9% - 60%
Total	3.055.568	100%	

Con base en la información obtenida se encontró que la ERC está altamente relacionada con la edad; así por ejemplo para los estadios iniciales los casos se concentran a partir de los 45 hasta aproximadamente los 64 años, mientras que los finales se presentan con mayor frecuencia de los 74 años hacia adelante. En cuanto a la progresión se evidenció que al comparar con datos del 2010 el 5,2%⁷⁰ de los pacientes presentó cambio de estadio, el 4,1%⁷¹ mostró regresión de la enfermedad, mientras que el 15,6%⁷² permaneció en la misma etapa. Como principales factores de riesgo para la ERC en la población colombiana se encuentran la HTA y la diabetes.

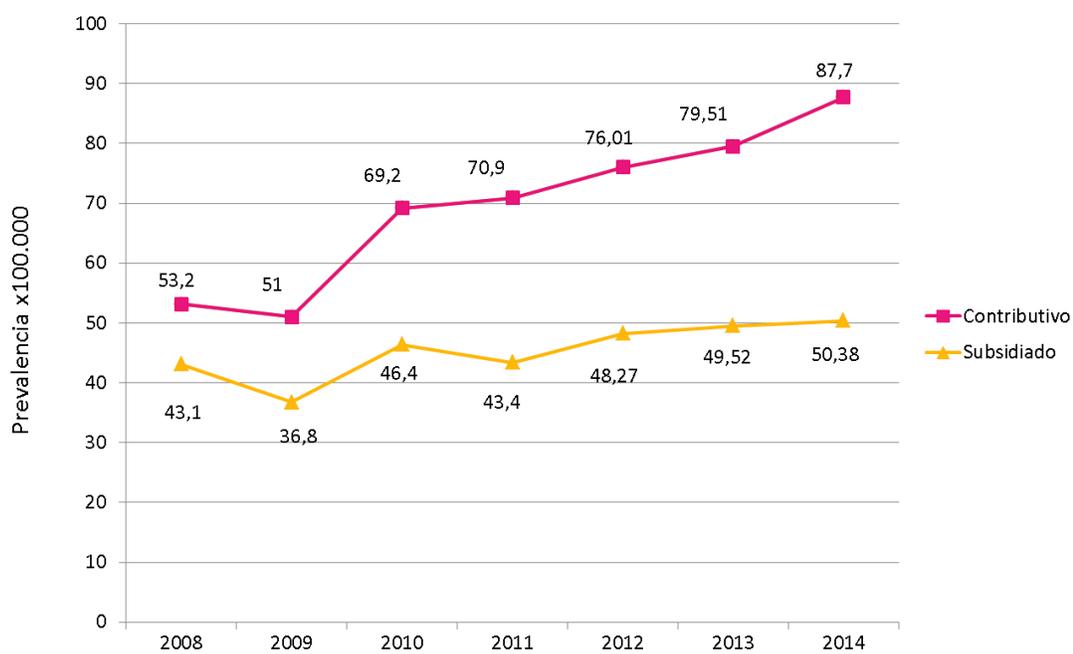
⁶⁹ *Ibíd.*

⁷⁰ *Ibíd.*

⁷¹ *Ibíd.*

⁷² *Ibíd.*

Gráfico 1. Prevalencia por 100.000 afiliados de ERC5 en Colombia entre 2008 y 2014⁷³



La prevalencia de ERC- 5 en Colombia para el año 2015 es de 61,62 x 100.000 habitantes⁷⁴ con mayores cifras para los departamentos de Quindío, Antioquia, Valle, Tolima y Bogotá D.C.⁷⁵.

⁷³ *Ibíd.*

⁷⁴ *Ibíd.*

⁷⁵ *Ibíd.*

Figura 1. Incidencia de ERC5 por 100.000 afiliados según departamento, 2014



Modificado de: Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo. Situación de la Enfermedad Renal en Colombia 2014. Disponible en: <https://cuentadealtocosto.org/site/images/Publicaciones/Situacion%20de%20la%20ERC%20Colombia%202014.pdf>

Por otro lado, en cuanto a las terapias actuales para la ERC, en el país al año 2014 23.478 personas⁷⁶ se encontraban bajo algún tipo de terapia dialítica, de las cuales 16.634 recibían hemodiálisis y 6.844 diálisis peritoneal⁷⁷. Estas terapias incrementan no solo el gasto de TRR sino a su vez la practicidad y el alcance para poblaciones rurales distantes, dado la mayor complejidad y costos de la primera.

⁷⁶ *Ibíd.*

⁷⁷ *Ibíd.*

Respecto a tratamientos no dialíticos, la distribución se ha mantenido similar a las cifras de años anteriores y es la más usada en pacientes de 80 años o más, con un 14%⁷⁸ aproximadamente para el 2014. Pese a que el trasplante renal es considerado una de las mejores terapias para la ERFT, se encuentran algunas limitaciones para llevarlo a cabo como son la escasez de donantes fallecidos y las comorbilidades presentadas por los pacientes con insuficiencia renal que impiden el trasplante; con lo anterior se encontró que en Colombia para el 2014 5.306 pacientes⁷⁹ recibieron trasplante renal.

Con el fin de realizar un control sobre los pacientes diagnosticados con ER de acuerdo a criterios estandarizados internacionalmente, se realizan mediciones de indicadores que determinen qué grupo de pacientes se encuentran en mayor riesgo de presentar complicaciones e incluso más adelante trasplante renal. De este modo se pueden manejar adecuadamente durante sus etapas iniciales y así reducir la cantidad de personas que requieren el reemplazo al tiempo que lo hacen las posibles complicaciones. Entre estos marcadores se encuentran: albuminuria, proteinuria, imágenes, hemoglobina glicosilada, LDL entre otros; con lo cual se ha encontrado que el 39,36% de los pacientes con ERC en etapas 1-4 presentan niveles de LDL<100 mg/dl. Sin embargo, el control de este indicador se encuentra por debajo de los estándares establecidos esperados⁸⁰.

Otro aspecto que cobra relevancia es el costo de la ERC puesto que la enfermedad involucra un importante porcentaje del gasto en salud anual. A esto se le suma su curso progresivo no reversible aunque predecible, con diferentes fases en donde se administran las terapias de reemplazo sustitutivo – como las diálisis – a las cuales llegan solo una parte de los casos de ERC⁸¹.

⁷⁸ *Ibíd.*

⁷⁹ *Ibíd.*

⁸⁰ *Ibíd.*

⁸¹ RAMOS R., MOLINA M. Nuevos modelos de gestión de asistencia integral en nefrología. *Revista Nefrología*. 2013;33(3):301-307

Según lo encontrado por Toro, la prevalencia de ERC en Bucaramanga en el 2011 para población de estratos 2 y 3 entre 20 y 70 años fue de 37%⁸². Se presentó mayor prevalencia en la fase 2 con 89%⁸³ con la edad, HTA, diabetes, sobrepeso y las dislipidemias como factores de riesgo asociados a la enfermedad. Adicionalmente, se evidenció que el 46,01% de los casos presentaban HTA, 37,93% diabetes, 11,52% dislipidemias, 25,84% hiperuricemia y el 10,25% eran obesos⁸⁴.

Pese a las cifras registradas aún se cree que en el país hay una cantidad de subregistros importantes, bien sea por las limitaciones de acceso a servicios de salud en algunas personas, como por falta de manejo y reconocimiento en las instituciones de salud y sus profesionales a cargo. Con esto surge la necesidad de crear estrategias que faciliten el diagnóstico precoz en etapas donde esto se dificulta, a través de procedimientos prácticos tanto para los pacientes como para los profesionales⁸⁵.

3.3. DIAGNÓSTICO Y DETERMINACIÓN DE LA ERC

La filtración glomerular es el proceso fisiológico mediante el cual se crea un ultrafiltrado de la sangre a medida que esta pasa por los capilares glomerulares. En principio, la tasa de filtración glomerular es el promedio de todas las filtraciones de una única nefrona y su determinación incluye factores hemodinámicos dentro de la red capilar glomerular y propiedades hidráulicas de la pared capilar⁸⁶.

3.3.1. Tasa de filtración glomerular (TFG). En la actualidad uno de los métodos más prácticos para el diagnóstico de la ERC es la determinación de la tasa de filtración

⁸² TORO ML. Prevalencia de Enfermedad Renal Crónica en Bucaramanga (tesis postgrado). Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia. 2011

⁸³ *Ibíd.*

⁸⁴ *Ibíd.*

⁸⁵ FONDO COLOMBIANO DE ENFERMEDADES DE ALTO COSTO, Op. Cit.

⁸⁶ LEVEY AS, INKER L, CORESH J. GFR estimation: From physiology to public health. *Am J Kidney Dis.* 2014;63(5):820–834

glomerular. Puede ser medida directamente a través de marcadores exógenos como la inulina, el isótopo Cr-EDTA, el I-Iodotalamato y no isótopos como el iohexol, entre otros. Su utilidad se fundamenta en el hecho de no resultar afectada por procesos biológicos, por lo que supone así una mayor exactitud y precisión en su evaluación. Pese a lo anterior, el uso de estas sustancias demanda no solo grandes costos para su análisis, sino además resulta dispendioso e incómodo para los pacientes⁸⁷. Por otro lado, el uso de marcadores endógenos es ampliamente utilizado en la estimación de la TFG pues su valoración es mucho más práctica, accesible y fácil para investigadores y pacientes. Sin embargo, es importante tener en cuenta que para elegir la sustancia apta para la estimación esta debe filtrarse libremente a nivel glomerular, tener una concentración estable en plasma, no reabsorberse a nivel tubular y por último no tener aclaramiento extrarrenal⁸⁸.

3.3.2. Creatinina. Uno de los marcadores endógenos más usados es la creatinina, un aminoácido derivado de la creatina con masa molecular 113D secretado por las células del túbulo proximal y filtrado por el glomérulo; no se reabsorbe ni se metaboliza. Pese a su facilidad en la medición, las principales limitaciones incluyen su alta variabilidad en la secreción inter e intraindividual especialmente en aquellos con una disminución moderada en la TFG; además se ve afectada por variables como la edad, el sexo, la raza y masa muscular⁸⁹. A lo anterior se le suma la importancia de la estandarización internacional en su medición para lo cual en el 2009 la mayoría de laboratorios implementaron el método estandarizado con base al patrón de referencia para su cuantificación que es la espectrometría de masas por dilución isotópica⁹⁰.

⁸⁷ FERNÁNDEZ GM, COLL E, VENTURA PS, BERMUDO GC, CÁRDENAS FM, CORTÉS RM, et al. Cistatina C en la evaluación de la función renal. *Rev del Lab Clínico*. 2011;4(1):50–62.

⁸⁸ *Ibíd.*

⁸⁹ STEVENS L A, CORESH J, GREENE T, LEVEY AS. Assessing kidney function. Measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med*. 2006;354:2473–83.

⁹⁰ EARLY A, MISKULIN D, LAMB EJ, LEVEY AS, Uhlig K. Estimating Glomerular Filtration Rate in the Era of Creatinine Standardization. *Ann Intern Med*. 2012(156):785-795.

Cabe resaltar la poca utilidad de la determinación de creatinina en las etapas iniciales o agudas de la ERC, pues sus niveles aumentan luego de que el filtrado glomerular ha descendido cierto porcentaje, antes de lo cual no puede detectarse alguna variación importante sugestiva del inicio de la enfermedad⁹¹. El aclaramiento de la creatinina es uno de los marcadores más utilizados en la práctica clínica; no obstante, se ve afectado por la alta variación que esta presenta. Para determinarlo se necesita la recolección de grandes volúmenes de orina (generalmente de 12 - 24 horas), junto con su determinación en sangre.

$$\text{Ccr} = \frac{\text{Cru} \times \text{V}}{\text{Crp}}$$

Cru = concentración de creatinina en orina en mg/dl

V = volumen de orina recogido en ml/min

Crp = concentración creatinina en plasma en mg/dl

Lo anterior corresponde al volumen de plasma que es completamente depurado de la creatinina, durante su paso por los riñones en la unidad de tiempo (ml/min)⁹².

3.3.3. Cistatina C. Es una proteína no glicosilada de bajo peso molecular (13 kD) filtrada libremente por el glomérulo. Después de esto, se reabsorbe y es catabolizada por las células epiteliales tubulares, razón por la cual no está sujeta a la secreción tubular y solo una pequeña cantidad es excretada por la orina, lo cual hace muy dispendioso la medición de su depuración. Respecto a la creatinina, tiene una tasa de producción más estable y menor intravariabilidad, sin embargo sus niveles en suero pueden verse afectados por factores diferentes a la TFG como la enfermedad tiroidea, uso de corticosteroides, edad,

⁹¹ FERNÁNDEZ GM, COLL E, VENTURA PS, BERMUDO GC, CÁRDENAS FM, CORTÉS RM, Op. Cit.

⁹² COCA RA. Estimación de la función renal mediante cuatro ecuaciones.(trabajo de grado). Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Disponible en: <https://uvadoc.uva.es/bitstream/10324/6887/6/TFM-M96>. Consultado el 25 de Abril de 2015.

sexo, raza, cigarrillo y tejido adiposo⁹³. En la actualidad está siendo estudiada como marcador de estimación de la TFG en reemplazo de la creatinina⁹⁴.

3.3.4. Albuminuria. Es un indicador significativo de la ERC en pacientes diabéticos e hipertensos. Su determinación se puede realizar en muestras esporádicas de orina o de 24 horas a través de métodos bastante sensibles como el turbidimétrico, nefelométrico, inmunométrico y quimioluminiscencia; cuando sus niveles son <150 mg/L y difícilmente detectados por otras técnicas. Se debe confirmar su incremento en al menos dos de tres muestras en un período de 3 a 6 meses, para lo que se debe tener en cuenta factores como estado menstrual, fiebre e hiperglicemia, que pueden afectar su medición al incrementarla de manera espuria. Para evitar su variabilidad es necesario contar con un método de estandarización o referencia estipulado para su determinación⁹⁵.

La microalbuminuria o nefropatía incipiente es definida con un nivel entre 20-200 µg/min en muestras esporádicas, o entre 30-300 mg/24 horas en las de 24 horas. En el caso del ratio albúmina creatinina, valores 30-300 mg de albúmina por gramo de creatinina son indicativos también de la enfermedad; valores superiores son determinantes de macroalbuminuria, también conocida como nefropatía clínica⁹⁶.

3.4. ECUACIONES PARA LA ESTIMACIÓN DE LA TFG

Al estimar la TFG se tienen en cuenta las variables que afectan su estabilidad como sexo, edad, raza y tamaño corporal dado que están relacionadas con la masa muscular, a la cual se le debe gran parte de la variabilidad de la creatinina. La ecuación de estimación se basa

⁹³ LOPEZ GS. Biomarkers in chronic kidney disease, from kidney function to kidney damage. *World J Nephrol.* 2015;4(1):57-73.

⁹⁴ STEVENS L A, CORESH J, GREENE T, LEVEY AS, Op. Cit.

⁹⁵ SOARES AA, EYFF TF, CAMPANI RB, RITTER L, CAMARGO JL, SILVEIRO SP. Glomerular filtration rate measurement and prediction equations. *Clin Chem Lab Med.* 2009;47(9):1023–32.

⁹⁶ *Ibíd.*

en las técnicas de regresión, para establecer la relación entre el nivel sérico del marcador y la TFG medida en una población. Si bien al aplicar una ecuación se obtienen resultados válidos para la población que se estudió, es necesario evaluar su aplicación en otras poblaciones a fin de garantizar la generalización de las relaciones observadas⁹⁷.

3.4.1. Fórmula Cockcroft–Gault (CG). Se desarrolló en 1973 a partir del estudio de 249 hombres blancos con datos de depuración de creatinina entre 30 – 130 mL por minuto⁹⁸. Utiliza variables como creatinina en suero (S_{cr} , edad, sexo y peso) para su determinación. Otras como la obesidad y el edema no son tenidas en cuenta por lo que se recomienda su uso en personas con un peso normal, lo cual resulta relevante en pacientes diabéticos quienes en un 80-90% son obesos, por lo que la ecuación sobreestima el valor de la TFG⁹⁹. La ecuación de estimación es: $D_{cr} = (140 - \text{edad} \times \text{peso}) / (72 \times S_{cr}) \times 0.85$ (si es mujer debido a que presentan 15% menos de masa muscular comparado con los hombres) y también un ajuste de la superficie corporal al multiplicar por $1.73m^2$. Las unidades de medida para la depuración de creatinina son mililitros por minuto, edad en años, peso en kilogramos y la creatinina en suero en mg por dL¹⁰⁰.

3.4.2. Formula Modified Diet in Renal Disease (MDRD). Surgió en 1999 con el uso de datos de 1628 pacientes con ERC y a diferencia de la CG sí ajusta la TFG por el área de superficie corporal. En un inicio incluyó las variables edad, creatinina, sexo, etnia, urea y albúmina. Posteriormente, se eliminaron de la ecuación la urea y albúmina para dar paso a la denominada MDRD-4 (es la fórmula recomendada por el NKDEP - National Kidney Education Program - para la estimación de la TFG) y, en el 2005 empezó con el uso de creatinina en suero estandarizada, con lo que se generaban valores de creatinina en suero

⁹⁷ FERNÁNDEZ GM, COLL E, VENTURA PS, BERMUDO GC, CÁRDENAS FM, CORTÉS RM, Op. Cit.

⁹⁸ TORO ML, Op. Cit.

⁹⁹ SOARES AA, EYFF TF, CAMPANI RB, RITTER L, CAMARGO JL, SILVEIRO SP, Op. Cit.

¹⁰⁰ STEVENS L A, CORESH J, GREENE T, LEVEY AS, Op. Cit.

5% más bajos¹⁰¹. Dado lo anterior, su uso es limitado en personas sin ERC, con estado renal no conocido o en aquellos con disminución leve de la TFG, en los que la subestimación resulta ser un problema de manera similar a la población general con niveles normales. Asimismo, en personas diabéticas ha resultado no ser adecuada y en etapas tempranas de la ER presenta limitaciones; tampoco es aplicable a la población en general probablemente porque fue desarrollada en personas con ERC. Adicionalmente, en personas con niveles de creatinina >4,5 mg/dL resulta poco útil, pues difiere de manera considerable de la TFG medida¹⁰².

Pese a lo anterior, estudios han demostrado que esta fórmula presenta un mejor comportamiento que la CG para la estimación de la TFG.

La ecuación de estimación es: $TFGe = 175 \times (S_{cr})^{-1,154} \times (edad)^{-0,203} \times [0,742 \text{ (si es mujer) o } 1,212 \text{ (si es de raza negra)}]$ ¹⁰³.

3.4.3. Fórmula Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI). Debido a la limitada precisión y a la subestimada medición en valores altos de TFG, se evaluaron 8254 personas para el desarrollo de la ecuación y 3896 para la validación de los datos¹⁰⁴. Se empleó regresión lineal para la estimación de la TFG a partir de concentraciones estandarizadas de creatinina, sexo, raza y edad. Para valores altos de TFG funciona mejor que la MDRD, por lo que puede reemplazarla en situaciones de la práctica clínica diaria. La ecuación tiene en cuenta para la estimación además del sexo, la raza (afro o no) y puntos de corte establecidos para cada sexo (mujeres 0,7 mg/dL y hombres 0,9mg/dL)¹⁰⁵. En el estudio llevado a cabo para su creación y validación se encontró que presentó menores

¹⁰¹ SOARES AA, EYFF TF, CAMPANI RB, RITTER L, CAMARGO JL, SILVEIRO SP, Op. Cit.

¹⁰² *Ibíd.*

¹⁰³ TORO ML, Op. Cit.

¹⁰⁴ LEVEY AS, STEVENS L A, SCHMID CH, ZHANG YL, CASTRO AF, FELDMAN HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604–12.

¹⁰⁵ *Ibíd.*

sesgos respecto a la TFG medida con iotalamato, mayor precisión y mayor exactitud, al compararse con la MDRD abreviada¹⁰⁶.

Tabla 4. Fórmula CKD-EPI de acuerdo a la raza y sexo¹⁰⁷.

Raza y sexo	Nivel de creatinina $\mu\text{mol/L}$ (mg/dL)	Ecuación
Afro	≤ 62 ($\leq 0,7$)	$\text{TFGe}: 166 \times (S_{\text{cr}}/0,7)^{-0,329} \times (0,993)^{\text{edad}}$
	> 62 ($> 0,7$)	$\text{TFGe}: 166 \times (S_{\text{cr}}/0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{edad}}$
Hombres	≤ 80 ($\leq 0,9$)	$\text{TFGe}: 163 \times (S_{\text{cr}}/0,9)^{-0,411} \times (0,993)^{\text{edad}}$
	> 80 ($> 0,9$)	$\text{TFGe}: 163 \times (S_{\text{cr}}/0,9)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{edad}}$
Blanca u otra	≤ 62 ($\leq 0,7$)	$\text{TFGe}: 144 \times (S_{\text{cr}}/0,7)^{-0,329} \times (0,993)^{\text{edad}}$
	> 62 ($> 0,7$)	$\text{TFGe}: 144 \times (S_{\text{cr}}/0,7)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{edad}}$
Hombres	≤ 80 ($\leq 0,9$)	$\text{TFGe}: 141 \times (S_{\text{cr}}/0,9)^{-0,411} \times (0,993)^{\text{edad}}$
	> 80 ($> 0,9$)	$\text{TFGe}: 141 \times (S_{\text{cr}}/0,9)^{-1,209} \times (0,993)^{\text{edad}}$

Existe controversia acerca de cuál es la mejor fórmula para la clasificación de los pacientes, especialmente en los estudios observacionales. Si bien la MDRD ha funcionado adecuadamente para la estimación en los casos de ERC en etapas más avanzadas, se cree que la CKD-EPI representa la mejor aproximación en los casos de estudios con base poblacional en los que la TFGe está normal o levemente disminuida¹⁰⁸.

3.4.4. Ecuación de rule (mayo quadratic). Se realizó en un grupo de 320 personas con ERC y 580 individuos sanos de un registro de posibles donantes de la clínica Mayo durante

¹⁰⁶ Levey AS, Stevens L a, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604–12.

¹⁰⁷ TSURUYA K, YOSHIDA H, NAGATA M, KITAZONO T, HIRAKATA H, ISEKI K, et al. Association of the triglycerides to high-density lipoprotein cholesterol ratio with the risk of chronic kidney disease: analysis in a large Japanese population. *Atherosclerosis* [Internet]. Elsevier Ltd; 2014 Marzo [fecha de acceso 2014 Diciembre 6];233(1):260–267. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24529154>

¹⁰⁸ *Ibíd.*

un período de 6 años. Es una ecuación cuadrática que comprende creatinina, edad y sexo. Debido a la evaluación sobre población sana, refiere mayor eficacia que la fórmula MDRD.

$$TFGe = \frac{\exp(1,911 + \frac{5,249}{Cr_{plasma}} + \frac{2,144}{(Cr_{plasma})^2} - 0,00686 \times (\text{edad}) - 0,205 \text{ (si es mujer)})^{109}}{Cr_{plasma}}$$

3.4.5 Uso de ecuaciones en Población Santandereana. Las Guías Colombianas Para el Manejo de la ERC de 2005 recomiendan el uso de las ecuaciones MDRD, CG o la depuración de creatinina como método de estimación de la función renal. Asimismo, se sugiere que de manera conjunta a la TFGe se informe el valor de creatinina en suero. Sin embargo, según lo referenciado anteriormente tales estimaciones son en realidad métodos poco confiables y con variaciones importantes de la TFG medida que refleja la verdadera situación renal¹¹⁰.

En 2000 Cobos realizó en Bucaramanga un estudio de concordancia entre las ecuaciones CG y MDRD en población entre 20 y 70 años de edad residente en estratos 2 y 3. El autor encontró una aceptable correlación (kappa ponderado 0,6 y porcentaje de acuerdo 94,8) entre las ecuaciones para la clasificación de pacientes con peso bajo, normal o sobrepeso, así como para >60 años. No obstante, en pacientes obesos y para los rangos de edad de 30 a 59 años la correlación fue inadecuada. Halló adicionalmente que la discordancia entre las ecuaciones resultaba menor cuando el nivel de la TFGe disminuía, lo cual es soportado por lo mencionado anteriormente acerca de la menor exactitud de las mismas en valores normales o en ausencia de ERC. Finalmente, se concluye la aceptabilidad de las dos fórmulas para la predicción de la TFGe, aunque el autor recomienda utilizar la MDRD dado su amplio uso en diferentes estudios que evaluaban la función renal, y en general por su adecuada aproximación¹¹¹.

¹⁰⁹ COCA RA, Op. Cit.

¹¹⁰ MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL, FEDESALUD. Guía para el manejo de la enfermedad renal crónica y Modelo de prevención y control de la enfermedad renal crónica. 2007.

¹¹¹ HIGUERA CJ. Concordancia entre dos ecuaciones para estimar la tasa de filtración glomerular en población adulta de Bucaramanga (trabajo de postgrado). Universidad Industrial de Santander; 2009

3.5. FACTORES DE RIESGO

La hipertensión y la diabetes son las principales causas de ERFT. El riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares en los pacientes con ERFT es 10 a 20 veces mayor en este grupo respecto a población sin ERC¹¹². Debido a que la ER en fase leve o moderada puede desencadenar la fase tardía y por tanto sus complicaciones, resulta relevante la identificación de los factores de riesgo de la ERC para así lograr disminuir no solo la patología sino también las probabilidades de desarrollar los estados crónicos¹¹³.

En el estudio de Fox et. al en 2004 se encontró en una cohorte con base poblacional, tras un seguimiento de 18,5 años, que el 9,4%¹¹⁴ de los participantes habían desarrollado ERC. Además, en el modelo multivariante utilizado se evidenció la asociación a largo plazo entre el desarrollo de ERC y la edad, la TFG (con un efecto dosis dependiente), la hipertensión, la lipoproteína de alta densidad (c-HDL) y la diabetes¹¹⁵. Por otro lado, de acuerdo a lo hallado por Coresh et al en el estudio de prevalencia de ERC en Estados Unidos durante 2 períodos de medición (1988-1994 y 1999-2004) el estimado aumentó con el tiempo. A su vez se presentó un incremento con las prevalencias de diabetes, hipertensión y obesidad en la población estudiada (en parte por el envejecimiento de esta). Al mismo tiempo, los niveles séricos de creatinina durante los 2 períodos se encontraron más elevados respecto a los datos basales junto con una disminución significativa en los valores de la TFGe, lo cual reafirma el incremento en la ERC expuesto¹¹⁶.

Según el estudio de Eventos cardíacos y evaluación de la protección, la microalbuminuria se encontró asociada con el mismo riesgo relativo en diabéticos como en no diabéticos,

¹¹² FOX CS, LARSON MG, LEIP EP, CULLETON B, WILSON PWF, LEVY D. Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population. JAMA. 2004;291(7):844–50.

¹¹³ *Ibíd.*

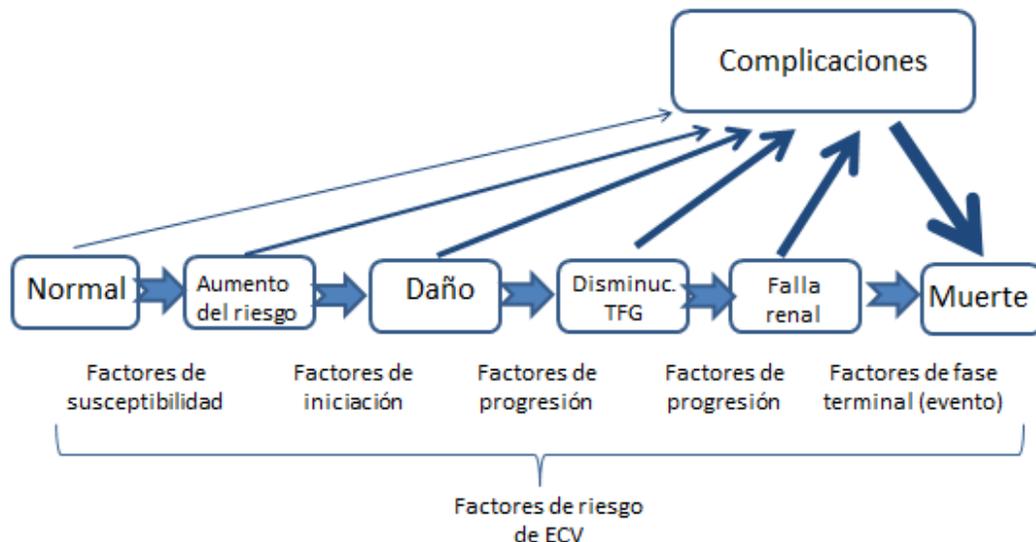
¹¹⁴ *Ibíd.*

¹¹⁵ *Ibíd.*

¹¹⁶ CORESH J, SELVIN E, STEVENS L A, MANZI J, KUSEK JW, EGGERS P, Op. Cit.

para la progresión a proteinuria clínica¹¹⁷. El KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes), es una fundación sin ánimo de lucro que busca mejorar el cuidado y desenlace de los pacientes con enfermedad renal a nivel mundial a través de la promoción, colaboración e integración de iniciativas para el desarrollo e implementación de guías de práctica clínica. Durante un encuentro en el 2004, expuso sus recomendaciones a diferentes gobiernos e instituciones responsables del manejo de la ER. Lo anterior con el fin de lograr un mayor impacto en las cifras de prevalencia de la enfermedad, dado que es un factor de riesgo importante para la mortalidad por ECaV y que a su vez está relacionada con otras enfermedad crónicas de importancia en salud pública. Según la fundación, todos los países deben tener un programa específico para el tamizaje de ER; además las poblaciones blanco deben ser aquellas hipertensas, diabéticas y con ECaV¹¹⁸. De igual manera, sugieren considerar cuidadosamente factores como: edad avanzada, historia familiar de enfermedad renal, otros factores de riesgo de ECaV, exposiciones a drogas tóxicas y cierto tipo de enfermedades crónicas y cánceres¹¹⁹.

Figura 2. Factores de riesgo para el desarrollo y progresión de la ERC¹²⁰



¹¹⁷ LEVEY AS, ATKINS R, CORESH J, COHEN EP, COLLINS AJ, ECKARDT KU, Op. Cit.

¹¹⁸ *Ibíd.*

¹¹⁹ *Ibíd.*

¹²⁰ *Ibíd.*

3.6. COMPLICACIONES ASOCIADAS A ERC

3.6.1. Anemia. Una disminución en el nivel de hemoglobina, hematocrito o conteo de glóbulos rojos según la OMS así: <12 g/dL para la hemoglobina en mujeres y <13 g/dL¹²¹ en el caso de los hombres. Generalmente se presenta una anemia normocítica normocrómica en la progresión de la ERC, con una prevalencia aproximada de 50% para los casos relacionados con esta¹²². Se ha observado una correlación entre la prevalencia de la anemia y la severidad de la ERC. Aunque la enfermedad es multifactorial, la principal causa es la disminución en la síntesis de eritropoyetina (producida por los fibroblastos intersticiales del riñón), la cual es esencial para el crecimiento y diferenciación de las células rojas en la medula espinal.

La anemia incrementa la morbimortalidad de ECaV (angina, hipertrofia ventricular izquierda, falla cardíaca), lo cual a su vez conlleva deterioro de la función renal aún más marcado y es así como se convierte en un círculo vicioso al que se denomina “Síndrome de la anemia cardiorrenal”¹²³.

3.6.2. Desórdenes minerales y óseos asociados a ERC. Comprende anormalidades en el metabolismo óseo y mineral o calcificaciones extraesqueléticas como resultado de la fisiopatología de la ERC. En los pacientes se encuentra hiperfosfatemia y disminución de la excreción renal de fosfato, lo que genera un hiperparatiroidismo secundario¹²⁴. El aumento de los niveles de fosfato es casi una característica general de los pacientes con ERC en etapa 3. Se pueden encontrar 4 fenotipos óseos diferentes: osteítis fibrosa quística, osteomalacia, desorden adinámico del hueso y osteodistrofia mixta. Estos

¹²¹ THOMAS R, KANSO A, SEDOR JR. Chronic kidney disease and its complications. Prim Care. 2008;35(2):329–44, vii.

¹²² *Ibíd.*

¹²³ *Ibíd.*

¹²⁴ *Ibíd.*

desordenes acrecientan la mortalidad de ERC, además de que la hiperfosfatemia es un factor de riesgo asociado a la ECaV en pacientes con ERC¹²⁵.

3.6.3. Riesgo cardiovascular. Las tasas de mortalidad por enfermedad cardiovascular en pacientes en diálisis son desde 10 hasta 100 veces mayor¹²⁶ con respecto a población son ERC. Hay incluso evidencia de que una disminución leve a moderada de la función renal incrementa el riesgo cardiovascular; incluso muchos de los factores de riesgo de Framingham son más prevalentes en personas con ERC¹²⁷. La hipertensión es uno de los factores que más contribuye a la ERC, no solo en la incidencia sino también en la ocurrencia de eventos cardiovasculares, especialmente en las etapas 2 y 3 de la ERC. La diabetes es otro factor asociado a la ERC y se cree que además está relacionada con la presencia de hipertrofia ventricular izquierda, lo cual a su vez puede disminuir el valor de la TFGe, con lo que se convierte en otro factor determinante de la ECaV en pacientes con ERC¹²⁸.

3.6.4. Dislipidemia. Es otro factor importante en la morbimortalidad por ECaV, además es muy frecuente entre los pacientes con ERC. Su nivel aumenta de manera proporcional con el grado de disminución de la función renal, específicamente los niveles de lipoproteína de baja densidad (c-LDL) y triglicéridos. En los casos de ERC resulta afectada la actividad de la lipoprotein lipasa y da por resultado niveles altos de lipoproteínas ricas en triglicéridos y apolipoproteína B (apo B); de esta forma se acentúa el poder aterogénico de estas moléculas¹²⁹. Por otro lado, se ha encontrado que las dislipidemias se asocian con el incremento en el nivel de proteinuria y a su vez con la disminución de los niveles de albúmina en suero, que sugieren el inicio o progresión de la alteración en la función renal. El nivel de la alteración y el tipo de lipoproteína son determinantes del grado de

¹²⁵ *Ibíd.*

¹²⁶ *Ibíd.*

¹²⁷ *Ibíd.*

¹²⁸ *Ibíd.*

¹²⁹ *Ibíd.*

proteinuria y al mismo tiempo, del incremento del riesgo de llegar a una etapa más avanzada como la ERC e incluso síndrome nefrótico. Por lo tanto, la prevalencia de hiperlipidemias en personas con ERC es mayor a la encontrada en la población general y esta a su vez aumenta con el grado de disfunción renal presentado¹³⁰.

Esta situación resulta de gran importancia si se tiene en cuenta que en los pacientes con ERC la tasa de mortalidad más alta es debida a las complicaciones por ECaV, que representan el 9%¹³¹ de las muertes anuales en pacientes con ERC en fase terminal. Algunos incluso no llegan a desarrollar falla renal, por lo tanto la evaluación de lípidos en sangre es una buena herramienta para el manejo de estas poblaciones y al mismo tiempo de las muertes debidas a enfermedad cardíaca¹³². En aquellos pacientes que alcanzan la fase terminal – como los dializados – la prevalencia de enfermedad coronaria clínica es de hasta 40%¹³³ y la mortalidad cardiovascular es de 10 a 30 veces mayor que en la población general de la misma edad, sexo y etnia. Aunque dicha morbimortalidad es explicada en su mayoría por factores de riesgo como los de Framingham, en algunos casos de ERC factores no tradicionales relacionados con la uremia como inflamación, estrés oxidativo, anemia, malnutrición, calcificación vascular (por alteraciones en el metabolismo de calcio y fósforo) y disfunción endotelial, podrían estar relacionados con la aterogénesis y la ECaV¹³⁴.

Por otro lado, las dislipidemias elevan la prostaciclina (con acción vasoconstrictora) con lo cual se afecta el balance de los factores vasoactivos y se convierte en determinante en el

¹³⁰ THE NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, Op. Cit.

¹³¹ LO JC, GO AS, CHANDRA M, FAN D, KAYSEN GA. GFR, body mass index, and low high-density lipoprotein concentration in adults with and without CKD. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2007 Octubre [fecha de acceso 2014 Diciembre 6];50(4):552–558. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17900454>.

¹³² *Ibíd.*

¹³³ TSIMIHODIMOS V, MITROGIANNI Z, ELISAF M. Dyslipidemia associated with chronic kidney disease. *Open Cardiovasc Med J*. 2011;5(VIdl):41–8.

¹³⁴ *Ibíd.*

desenlace de la hipertensión arterial y a su vez de la enfermedad renal crónica¹³⁵. De esta forma, el aumento en la oxidación de las c-LDL y las c-HDL incrementan la actividad aterosclerótica, característico en las primeras etapas de la ERC, mientras se deteriora el transporte inverso de las moléculas de colesterol y su posterior excreción. En los pacientes en etapa más avanzada de la enfermedad renal, al iniciar las diálisis el 18% han presentado ya infarto agudo de miocardio (IAM), el 22% angina de pecho y el 37%¹³⁶ han desarrollado falla cardíaca congestiva.

En el 2002, la Fundación Nacional del Riñón (NKF) publicó unas guías de práctica clínica para el personal de salud, con el fin de tener una mejor evaluación, manejo y clasificación del riesgo de las dislipidemias según el grado de la enfermedad renal (K/DOQI)¹³⁷. Como resultado, se determinó la importancia de realizar una evaluación completa del perfil lipídico, especialmente de los niveles de c-LDL, triglicéridos y colesterol en pacientes con ERC. Según las guías, estos pacientes son considerados como los de mayor riesgo para el desarrollo de enfermedad coronaria¹³⁸.

Algunas de las recomendaciones de las guías incluyen:

- 1) Para pacientes con niveles de LDL entre 100 y 129 mg/dL (2,59 a 3,34mmol /L), el manejo inicial se realiza con cambios en los estilos de vida y si los niveles no descienden a <100 mg/dL (2,59 mmol/L) se inicia tratamiento hipolipemiante con estatinas.
- 2) Para los casos donde LDL sea ≥ 130 mg/dL (3,36 mmol/L), no es suficiente el cambio de hábitos, se requiere el inicio de tratamiento con estatinas para alcanzar el nivel deseado (<100 mg/dL).

¹³⁵ JI B, ZHANG S, GONG L, WANG Z, REN W, LI Q, et al. The risk factors of mild decline in estimated glomerular filtration rate in a community-based population. Clin Biochem [Internet]. Clin Biochem; 2013 Junio [fecha de acceso 2014 Diciembre 15];46(9):750–754. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23376326>.

¹³⁶ THOMAS R, KANSO A, SEDOR JR, Op. Cit.

¹³⁷ THE NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, Op. Cit.

¹³⁸ *Ibíd.*

- 3) En los pacientes cuyos triglicéridos estén ≥ 200 mg/dL (2,26 mmol/L), se busca alcanzar un nivel de colesterol no HDL ≤ 130 mg/dL, mediante la variación en hábitos diarios y además una dosis baja de estatina, la cual se incrementa a medida que los niveles deseados varíen^{139, 140}.

3.6.5. Problemas nutricionales. Con la progresión de la ERC resultan alterados los requerimientos nutricionales y el metabolismo de las proteínas, agua, sal, potasio y fósforo. A pesar de la adecuada ingesta de estos elementos, en los casos más severos pueden llegar a desembocar en malnutrición urémica. El objetivo en estos casos es establecer y mantener el balance nutricional mientras se disminuyen los signos y síntomas urémicos, a medida que la función renal decae. Dado que la prevalencia de malnutrición urémica es alta en pacientes con ERC resulta importante tratar de manejarla en los casos de pacientes dializados e implementar el trabajo de un nutricionista experto en el manejo y tratamiento de la ERC¹⁴¹.

3.7. RELACIÓN ENTRE DISLIPIDEMIAS Y ERC

La ERC constituye un problema de salud pública a nivel mundial y es a su vez un factor de riesgo importante para la falla renal progresiva y la morbimortalidad cardiovascular. De esta manera, identificar y controlar los factores asociados con la ERC moderada puede convertirse en la mejor estrategia para prevenir y retrasar eventos y complicaciones de la enfermedad. Se ha identificado al metabolismo anormal de las lipoproteínas como posible causa de la ER y además, la ERC moderada se ha asociado con hipertrigliceridemia y bajos niveles de c-HDL. Lo anterior se soporta con el hecho de que la relación Tg/c-HDL se asocia con elevados niveles de partículas pequeñas y densas de c-LDL, altamente aterogénicas, lo cual es a su vez un marcador útil para la resistencia a la insulina. De esta forma la razón

¹³⁹ THE NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, Op. Cit.

¹⁴⁰ THOMAS R, KANSO A, SEDOR JR, Op. Cit.

¹⁴¹ *Ibíd.*

Tg/c-HDL podría actuar como mediador para factores de riesgo de enfermedad cardiovascular y ERC como diabetes, HTA, obesidad, dislipidemias y aterosclerosis¹⁴².

Debido al incremento en el riesgo de ECaV en esta población, es frecuente encontrar diversos tipos de dislipidemias en estos pacientes con una prevalencia mayor que la de la población general. Esto está justificado con el hecho de que dichas alteraciones son consideradas a su vez como factores de riesgo de enfermedad coronaria¹⁴³. Una de las alteraciones más frecuentes en pacientes con ERC es la hipertrigliceridemia; las concentraciones de lipoproteínas ricas en Tg (VLDL, quilomicrones y remanentes) aumentan en las etapas iniciales de la ERC e incluso algunas personas presentan lipemia postprandial. Uno de los mecanismos que explican este aumento es el de la tasa de catabolismo reducida, debido a la disminución de la actividad de la lipoproteín-lipasa como consecuencia de una desregulación del gen que codifica la enzima¹⁴⁴.

Según el Panel de Tratamiento del Adulto (ATP) del Programa Nacional de Colesterol (NCEP), se han establecido los valores de referencia para los lípidos en sangre a fin de seguir directrices oportunas tras la evaluación del perfil lipídico: Para el colesterol total es de 200 mg/dL (6,21 mmol/L), los triglicéridos 150 mg/dL (2,26 mmol/L), la proteína de baja densidad (c-LDL) 100 mg/dL (2,59 mmol/L) y el valor mínimo de la lipoproteína de alta densidad (c-HDL) es 40 mg/dL (0,91 mmol/L)¹⁴⁵.

El grado de severidad de la dislipidemia se relaciona a su vez con la presencia de proteinuria, generalmente en pacientes con ERC y síndrome nefrótico, donde pueden alcanzar niveles de hasta >3 g/día. Con lo anterior, se incrementa el riesgo de presentar

¹⁴² TSURUYA K, YOSHIDA H, NAGATA M, KITAZONO T, HIRAKATA H, ISEKI K, Op. Cit.

¹⁴³ CHAN CM, UK M. Hyperlipidaemia in Chronic Kidney Disease. *Ann Acad Med Singapore*. 2005;34(1):31–35.

¹⁴⁴ TSIMIHODIMOS V, MITROGIANNI Z, ELISAF M, Op. Cit.

¹⁴⁵ NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. Third Report of the National Cholesterol Education Program. Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III). 1991;151(6):1-284.

una disminución en la TFG, por lo tanto en pacientes con este síndrome la prevalencia de hiperlipidemias es mayor respecto a aquellos sin la complicación¹⁴⁶.

La alteración de las lipoproteínas puede deberse a una variación genética o a cambios moleculares y enzimáticos responsables del metabolismo de la lipoproteinlipasa, que interviene en el catabolismo de las moléculas de muy baja densidad (VLDL). Por lo tanto, una disminución en su actividad representa un aumento en los niveles de triglicéridos y la disminución del c-HDL. La hipoalbuminemia (otro indicador de la insuficiencia renal) está directamente relacionada con la actividad de la lisolecitina – reguladora de la enzima lecitin-colesterolaciltransferasa (LCAT), involucrada en el proceso de esterificación de las partículas de colesterol y de maduración de las moléculas de c-HDL. A partir de aquí se facilitaría la acumulación de los depósitos de lípidos en arterias renales y la insuficiencia renal progresiva^{147,148}.

Tabla 5. Dislipidemias de acuerdo a la población blanco¹⁴⁹.

	Colesterol total >240 mg/dL (6,21 mmol/L)	Colesterol LDL >130 mg/dL (3,36 mmol/L)	Colesterol HDL <35 mg/dL (0,91 mmol/L)	Triglicéridos >200 mg/dL (2,26 mmol/L)
Población general	20%	40%	15%	15%
ERC sin síndrome nefrótico	30%	10%	35%	40%
ERC con síndrome nefrótico	90%	85%	50%	60%

¹⁴⁶ CHAN CM, UK M, Op. Cit.

¹⁴⁷ THE NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, Op. Cit.

¹⁴⁸ HOU X, WANG C, ZHANG X, ZHAO X, WANG Y, Li C, et al. Triglyceride levels are closely associated with mild declines in estimated glomerular filtration rates in middle-aged and elderly Chinese with normal serum lipid levels. PLoS One [Internet]. 2014 Enero [fecha de acceso 2014 Diciembre 6];9(9):e106778. Disponible en:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4183470&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.

¹⁴⁹ CHAN CM, UK M, Op. Cit.

En el estudio multiétnico de aterosclerosis (MESA) los autores buscaron establecer la asociación entre las anormalidades lipoproteínicas y la disminución leve de la TFG en personas sin ER (TFGe ≥ 60 ml/min/1,73m²), a través de la medición de cistatina c como marcador de función renal. Se encontró que su concentración estaba directamente relacionada con el nivel de triglicéridos y de manera inversa con el c-HDL ($p < 0.001$)¹⁵⁰ a la vez que con un promedio de partículas de menor tamaño de c-LDL y c-HDL. Se sugirió entonces que las hiperlipidemias encontradas en etapas tardías de la ERC en realidad ocurren en los inicios del deterioro de la función renal¹⁵¹.

Otra posible relación de la disfunción renal con las dislipidemias estaría justificada por un metabolismo alterado de las últimas, pues en pacientes hemodializados se ha encontrado una disminución en la actividad de enzimas como la lipoproteín-lipasa y la lipasa hepática. Asimismo se presenta incremento en la actividad de la proteína colesterol ester-transferasa y los niveles de algunas lipoproteínas. Todo lo anterior bajo el supuesto de que la uremia es la responsable a través de mecanismos directos o indirectos (inflamación)¹⁵². Las hipótesis iniciales insinuaban el papel de las lipemias en la disfunción renal a través de la glomerulosclerosis. La aterosclerosis es el resultado de la acumulación de lípidos en las paredes de las arterias y su oxidación junto con macrófagos, capa fibrótica y leucocitos involucrados en el proceso. Lo anterior conlleva endurecimiento de las arterias con la formación de placas ateromatosas, las cuales incrementan su espesor hasta llegar a limitar el transporte de sangre oxigenada al corazón, cerebro y demás órganos¹⁵³. De esta manera, los glomérulos y arterias renales resultan limitadas en su función, lo que desencadena su progresiva alteración hasta llegar a las complicaciones¹⁵⁴.

¹⁵⁰ ROGGERI DP, ROGGERI A, SALOMONE M, Op. Cit.

¹⁵¹ HUANG Y, GAO L, XIE X, TAN SC, Op. Cit.

¹⁵² *Ibíd.*

¹⁵³ MUNTNER P, CORESH J, SMITH C, ECKFELDT J, KLAG M. Plasma lipids and risk of developing renal dysfunction : The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Kidney Int Suppl.* 2000;58:293–301.

¹⁵⁴ MANTTARI M, TIULA E, ALIKOSKI T, MANNINEN V. Effects of Hypertension and Dyslipidemia on the Decline in Renal Function. *Hypertension [Internet].* 1995 Octubre 1 [fecha de acceso 2015 Enero 23];26(4):670–675. Disponible en: <http://hyper.ahajournals.org/cgi/content/long/26/4/670>.

En el estudio realizado por Xinguo et al en Shandong (China), en 2647 personas de edad media y avanzada sin antecedentes de ERC, encontraron que la hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia son factores independientes relacionados con el incremento del riesgo de presentar una TFGe disminuida¹⁵⁵. Se ha relacionado al aumento en los niveles de TG y la reducción de la c-HDL con mayor riesgo de presentar decremento en la TFG, mientras que al mismo tiempo la razón entre estas dos lipoproteínas funciona como predictor para el desarrollo de eventos cardiovasculares¹⁵⁶. Para el caso de la c-HDL se ha encontrado que, en pacientes con función renal alterada, el mecanismo puede darse de diversas maneras. Uno de estos señala que los niveles de apolipoproteínas AI y AII se encuentran disminuidos (principales componentes de la c-HDL).

Paralelamente se ha encontrado reducción en la actividad de algunas enzimas relacionadas con la lipoproteína, que de una manera u otra intervienen en la esterificación y transporte del colesterol para su posterior excreción en el hígado, lo que da por resultado mayor capacidad aterogénica¹⁵⁷. Lo anterior se soporta con los hallazgos que señalan que en pacientes con ERC y con disminución severa de la TFGe, los niveles de c-HDL son bajos. En estos mismos pacientes se encuentra un aumento en la tasa de presentación de eventos como inicio de diálisis o incremento en el nivel de creatinina en suero de hasta 2 veces el valor registrado al iniciar los estudios prospectivos¹⁵⁸.

3.8. HALLAZGOS DE ESTUDIOS PREVIOS

La evidencia científica se ha fundamentado principalmente en el estudio de 2 grupos poblacionales, con y sin ERC de base. En estudios observacionales con base poblacional

¹⁵⁵ HOU X, WANG C, ZHANG X, ZHAO X, WANG Y, LI C, Op. Cit.

¹⁵⁶ TORO ML, Op. Cit.

¹⁵⁷ FOX CS, LARSON MG, LEIP EP, CULLETON B, WILSON PWF, LEVY D, Op. Cit.

¹⁵⁸ GOFF DC, BERTONI AG, KRAMER H, BONDS D, BLUMENTHAL RS, TSAI MY, et al. Dyslipidemia prevalence, treatment, and control in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA): gender, ethnicity, and coronary artery calcium. *Circulation* [Internet]. 2006 Febrero 7 [fecha de acceso 2014 Diciembre 15];113(5):647–656. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16461837>.

realizados en su mayoría en comunidades chinas se ha encontrado que las dislipidemias (especialmente la hipertrigliceridemia, en algunos casos la hipercolesterolemia y bajos niveles de HDL-colesterol) están relacionadas con la albuminuria y el aumento en los niveles de depuración de creatinina. A su vez, el aumento de albúmina en orina se asocia con ERC en población diabética y con el aumento en la prevalencia de ECaV, dislipidemias, HTA y menor control de la glucosa¹⁵⁹. En personas con función renal normal, se ha evidenciado que la disminución del c-HDL podría conllevar incremento en el riesgo de disminución de la TFGe, para a partir de allí facilitar el inicio de la disfunción renal hasta alcanzar la ERFT¹⁶⁰.

Muntner et al. encontraron que el c-HDL y los triglicéridos eran predictores significativos del aumento de la creatinemia e incluso esta asociación persistió luego de ajustar por variables demográficas y clínicas (sexo, edad, raza, presión arterial sistólica (PAS), diabetes y medicamento antihipertensivo utilizado). Adicionalmente, los niveles de hipertrigliceridemia encontrados en la medición basal se asociaban con un riesgo mayor de presentar niveles alterados de creatinemia durante el seguimiento¹⁶¹. En cuanto a la relación entre los Tg y la c-HDL, en población japonesa se obtuvo evidencia acerca de la asociación significativa entre los cuartiles más altos para el cociente Tg/c-HDL (incremento TG y disminución c-HDL) con el riesgo de presentar disminución en la TFGe o proteinuria y por tanto ERC¹⁶².

En Shandong se realizó un estudio en personas de edad media con niveles normales de lípidos en sangre para determinar la relación con la TFGe. Los resultados mostraron que el colesterol total y los triglicéridos estaban asociados de manera significativa con

¹⁵⁹ LÓPEZ GS, Op. Cit.

¹⁶⁰ BARAGETTI A, NORATA GD, SARCINA C, RASTELLI F, GRIGORE L, GARLASCHELLI K, et al. High density lipoprotein cholesterol levels are an independent predictor of the progression of chronic kidney disease. *J Intern Med* [Internet]. 2013 Septiembre [fecha de acceso 2014 Diciembre 13];274(3):252–262. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23607805>

¹⁶¹ MUNTNER P, CORESH J, SMITH C, ECKFELDT J, KLAG M, Op. Cit.

¹⁶² TSURUYA K, YOSHIDA H, NAGATA M, KITAZONO T, HIRAKATA H, ISEKI K, Op. Cit.

disminución de la función renal, incluso tras ajustar por edad, sexo, IMC, PAS, hemoglobina glicosilada, alcohol y tabaco¹⁶³. En cuanto a población con enfermedad renal de base los hallazgos señalan que tras un período de seguimiento de 84 meses, los cuartiles más bajos de HDL-colesterol se asociaban con la aceleración en el tiempo de inicio de diálisis y aumento de dos veces los niveles de creatinina en plasma, de manera independiente de otros factores como la HTA y diabetes¹⁶⁴.

Joan C. Lo encontró en San Francisco una relación inversa entre el nivel de c-HDL y la TFGe al estimar un OR = 1,29 (33) para la probabilidad de presentar bajos niveles de c-HDL, en los casos de disminución moderada (TFG=60 mil/min/1,73m²) respecto a la categoría de referencia ≥ 90 mil/min/1,73m², tras ajustar por posibles confusores¹⁶⁵.

3.9. ASOCIACIÓN ENTRE EL COCIENTE Tg/c-HDL Y ERC

Tras haber encontrado que las dislipidemias, de forma general, son un factor de riesgo independiente para el desarrollo y progresión de la ERC, surgió la necesidad de determinar cuáles eran los lípidos que se asociaban de manera más fuerte con disfunciones renales, a fin de evaluar cada lipoproteína.

Schaeffner et al. mostraron en su estudio que la hipercolesterolemia (>240 mg/dL) evidenció una asociación significativa con el riesgo de presentar valores elevados de creatinina (RR ajustado por covariables: 1,68 I.C. 95% (1,04 – 2,71)¹⁶⁶, en una cohorte de 4483 hombres aparentemente sanos durante un seguimiento de 14 años. Asimismo, encontraron que la disminución en el c-HDL (<40 mg/dL, RR: 2,12 I.C. 95% 1,39-3,22), el incremento del colesterol no-HDL ($\geq 196,1$ RR: 2,03 I.C. 95% 1,15-3,59) junto con el de la

¹⁶³ HOU X, WANG C, ZHANG X, ZHAO X, WANG Y, LI C, Op. Cit.

¹⁶⁴ BARAGETTI A, NORATA GD, SARCINA C, RASTELLI F, GRIGORE L, GARLASCHELLI K, Op. Cit.

¹⁶⁵ LO JC, GO AS, CHANDRA M, FAN D, KAYSEN GA, Op. Cit.

¹⁶⁶ Schaeffner ES, Kurth T, Curhan GC, Glynn RJ, Rexrode KM, BAIGENT C, et al. Cholesterol and the risk of renal dysfunction in apparently healthy men. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(8):2084–91.

razón colesterol/c-HDL (CT/c-HDL $\geq 6,8$ RR: 2,03 I.C. 95% 1,15-3,59)¹⁶⁷ (46) estaban asociados con el incremento en el riesgo de disfunción renal¹⁶⁸.

Tiempo después, en 2005 Taik-Kang y colaboradores a través de un estudio de corte transversal evaluaron la asociación entre la razón Tg/c-HDL con la ERC y utilizaron los datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición Koreana (KNHANES). Los resultados evidenciaron la relación entre el aumento de los valores de la razón junto con el de la prevalencia de ERC en la población (4,4 para el primer quintil y 12,8 para el último)¹⁶⁹. Los OR ajustados por covariables indicaron que para el quintil más alto ($\geq 4,50$) el incremento del odds de presentar ERC era de 2,15 para aquellos participantes con lípidos elevados (IC 95% 1,38–3,37)¹⁷⁰.

En Japón se han adelantado estudios similares que consideraron la asociación entre Tg/c-HDL y diferentes marcadores de disfunción renal por sexo. Se obtuvo para los hombres un OR (modelo multivariado ajustado) para los cuartiles 3 y 4 de la razón (Q_3 1,99-3,18 y $Q_4 > 3,18$) de 1,34 (IC 95% 1,28-1,40) y 1,57 (IC 95% 1,49-1,65)¹⁷¹ respectivamente para el desarrollo de ERC. Para las mujeres, se obtuvo en el cuartil 3 (1,45-2,22) OR: 1,16 (IC 95% 1,10-1,22) y para el cuarto ($> 2,22$) OR: 1,41 (IC 95% 1,34-1,48)¹⁷² (31); en todos los casos con significancia estadística. En el caso de la disminución de la TFGe se encontró de forma similar a la ERC que con el incremento de la razón, es decir para los cuartiles más altos, la TFGe disminuía para los dos sexos¹⁷³.

¹⁶⁷ *Ibíd.*

¹⁶⁸ *Ibíd.*

¹⁶⁹ GOFF DC, BERTONI AG, KRAMER H, BONDS D, BLUMENTHAL RS, TSAI MY, Op. Cit.

¹⁷⁰ KANG HT, SHIM JY, LEE YJ, LEE JE, LINTON JA, KIM JK, et al. Association between the ratio of triglycerides to high-density lipoprotein cholesterol and chronic kidney disease in Korean adults: the 2005 Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Kidney Blood Press Res.* 2011;34(3):173–9.

¹⁷¹ TSURUYA K, YOSHIDA H, NAGATA M, KITAZONO T, HIRAKATA H, ISEKI K, Op. Cit.

¹⁷² *Ibíd.*

¹⁷³ *Ibíd.*

En cuanto a progresión de la ERC, se ha obtenido evidencia a partir de un estudio Koreano que evaluó la asociación entre diferentes razones de lípidos y la predicción de ERC en fase 3 o más. Los resultados mostraron que la razón Tg/c-HDL resultó ser la única significativamente asociada con el evento tanto en el grupo de hombres como en el de mujeres, y además de esto, se observó un incremento progresivo de la prevalencia de ERC-3 junto con el del aumento de los cuartiles de la razón¹⁷⁴.

3.9.1. Tratamientos hipolipemiantes para el manejo de dislipidemias en ERC. Reportes de la literatura señalan que los pacientes en todos los estadios de la ER presentan una alta prevalencia de dislipidemias, junto con un patrón característico según el tipo de lípido que presente la alteración (tabla 5). Por lo tanto se encuentra un alto riesgo de presentar comorbilidades asociadas, entre las que está la ECaV de tipo aterosclerótica. La KDOQI definió la población blanco para la terapia que incluye a todas las personas en la etapa 5 de la ERC y los receptores de trasplante renal independientemente de si son o no clasificados con ERC según las guías. Asimismo, las guías ATP III sugieren la inclusión además de los estadios 1 a 4 de la ERC por ser considerados también con alto riesgo de ECaV debido a la prevalencia de hiperlipidemias en estos grupos¹⁷⁵.

Debido a lo anterior, en los últimos años ha surgido discusión en torno al tema del tratamiento de las lipemias en pacientes con ERC como medida para la disminución de eventos cardíacos en este grupo de pacientes. Los resultados de diferentes estudios muestran efectos variantes en cuanto a los tratamientos; por un lado en algunos se ha

¹⁷⁴ KIM JY, KANG HT, LEE HR, LEE YJ, SHIM JY. Comparison of lipid-related ratios for prediction of chronic kidney disease stage 3 or more in korean adults. *J Korean Med Sci.* 2012;27(12):1524–9.

¹⁷⁵ THE NATIONAL KIDNEY FOUNDATION. KIDNEY DISEASE: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* [Internet]. 2013;3(1):4–4. Disponible en: http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf

evidenciado el beneficio de la intervención en el control de la evolución de la ERC, mientras que en otros este no es aparente en cuanto a efecto sobre la TFG¹⁷⁶.

Diversos estudios han evaluado el resultado de los hipolipemiantes en la disminución de ECaV en pacientes con ERC, a partir de ensayos clínicos con número importante de participantes. En el estudio HPS (Heart Protection Study of Cholesterol Lowering with Simvastatin in 20.536 High-Risk Individuals: a randomized placebo-controlled trial) se encontró una disminución del 28,2% en el RR para eventos cardiovasculares; en CARE (Cholesterol and Recurrent Events Trial I. Pravastatin for secondary prevention of cardiovascular events in persons with mild chronic renal insufficiency) el RR disminuyó 28% y el riesgo absoluto en 4% para el evento enfermedad coronaria o infarto agudo de miocardio (IAM). En el PREVENT IT se obtuvo una disminución no estadísticamente significativa del 13% para muerte por ECaV y hospitalización por morbilidad asociada a esta, tras el uso de estatinas en pacientes con ERC moderada.

Entre los medicamentos de elección para la disminución y control de lípidos específicos en la ERC están las estatinas, los fibratos, las resinas y el ácido nicotínico, mediante diferentes mecanismos de acción (tabla 6)¹⁷⁷¹⁷⁸.

¹⁷⁶ FERNÁNDEZ VJ. Terapéutica hipolipemiente en pacientes con enfermedad renal crónica. *Nefrología*. 2015;113–26.

¹⁷⁷ GARCÍA V. Manejo de dislipidemia en enfermedad renal crónica. *Rev Peru Cardiol* [Internet]. 2008;(5):201–5. Available from: http://sisbib.unmsm.edu.pe/bVrevistas/cardiologia/v34_n3/pdf/a09v34n3.pdf.

¹⁷⁸ HERRERO JA. Tratamiento de las dislipemias en la enfermedad renal crónica [internet.]Disponible en: <http://www.ucm.es/data/cont/docs/797-2014-02-24--Tratamiento%20de%20la%20dislipemia%20en%20la%20ERC.%20Herrero%20JA%202014%20PDF.pdf>.

Tabla 6. Manejo de las dislipidemias en adultos con ERC¹⁷⁹

Dislipidemia	Meta	Inicio	Incremento	Alternativa
Tg \geq 500 mg/dL	Tg<500 mg/dL	CTEV	*CTEV+fibrato o niacina	fibrato o niacina
c-LDL 100-129 mg/dL	c-LDL<100 mg/dL	CTEV	CTEV+estatin de dosis baja	*SAB o niacina
c-LDL \geq 130 mg/dL	c-LDL <100 mg/dL	CTEV+estatina de dosis baja	CTEV+estatina máxima dosis	*SAB o niacina
Tg \geq 200mg/dL y col. no-HDL \geq 130 mg/dL	No-HDL<130 mg/dL	CTEV+estatina de dosis baja	CTEV+estatina máxima dosis	Fibrato o niacina

* CTEV: Cambios terapéuticos de estilos de vida, SAB: secuestrante del ácido biliar

3.9.2. Causas de la dislipidemia. Las dislipidemias son causadas por desórdenes en el metabolismo de proteínas correspondiente a la sobreproducción o a su deficiencia¹⁸⁰. Se pueden presentar de dos tipos según los factores que las originan, las primarias, relacionadas con predisposición genética como la hipercolesterolemia familiar autosómica dominante. Las secundarias son ocasionadas por alguna etiología de tipo “no lipídica” entre las que están la diabetes mellitus II, exceso de alcohol, síndrome nefrótico, hipotiroidismo, obesidad, medicamentos, entre otras, según se indica en la tabla 7. En relación con las últimas, una condición es considerada causa secundaria si al tratarse la dislipidemia se disminuye sin otra intervención¹⁸¹.

¹⁷⁹ SCHAEFFNER ES, KURTH T, CURHAN GC, GLYNN RJ, REXRODE KM, BAIGENT C, Op. Cit.

¹⁸⁰ SYED M. AHMED, MARK E. CLASEN, JOHN F. DONNELLY M. Management of Dyslipidemia in Adults. Am Fam Physician [Internet]. 1998;1(57):2192–2204. Disponible en: <http://www.aafp.org/afp/1998/0501/p2192.html>.

¹⁸¹ VODNALA D, RUBENFIRE M, BROOK RD. Secondary causes of dyslipidemia. Am J Cardiol [Internet]. Elsevier Inc.; 2012;110(6):823–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.04.062>.

Tabla 7. Causas de dislipidemias secundarias¹⁸²

Dislipidemia	Causas secundarias
Incremento en el colesterol LDL	Diabetes mellitus, hipotiroidismo, síndrome nefrótico, enfermedad hepática obstructiva, medicamentos, anabólicos esteroideos, progestinas, bloqueadores betaadrenérgicos, tiazidas.
Incremento en los triglicéridos	Alcoholismo, Diabetes mellitus, hipotiroidismo, insuficiencia renal, bloqueadores betaadrenérgicos, medicamentos, resinas de unión al ácido biliar, estrógenos, ticlopidina.
Disminución del c-HDL	Cigarrillo, diabetes mellitus, hipertrigliceridemia, obesidad, menopausia, pubertad (hombres), uremia, medicamentos, esteroides anabólicos, bloqueadores betaadrenérgicos, progestinas.

Dentro de las causas secundarias, las relacionadas con problemas tiroideos cobran relevancia pues afectan el metabolismo de las lipoproteínas, entre otros factores de riesgo para la ECaV. Las hormonas inducen la HMG-CoA reductasa (3-hidroxi-3-metilglutarilcoenzima A), encargada de iniciar el proceso de biosíntesis del colesterol. La triyodotironina o T3 sobrerregula los niveles del receptor de c-LDL a través de la activación de los genes que codifican para el receptor. Un mecanismo similar resulta sobre el c-HDL al incrementar la actividad enzimática de la CETP (proteína de transferencia de esteres de colesterilo), con lo que se transfiere colesterol de las HDL a las LDL y VLDL¹⁸³.

Por otro lado, las hormonas torioideas estimulan la lipoprotein lipasa, la cual se encarga del catabolismo de lipoproteínas ricas en Tg, por lo que se ve disminuida la depuración de moléculas ricas en este lípido. De manera similar, el hipertiroidismo, a diferencia del hipotiroidismo, se ha asociado con el incremento de los niveles de adiponectinas. Según hallazgos, el hipotiroidismo manifiesto cursa con hipercolesterolemia, LDL y apolipoproteína B elevados pese a presentar disminución en la actividad de la HMG-CoA

¹⁸² GARCÍA V, Op. Cit.

¹⁸³ RIZOS C V, ELISAF MS, LIBEROPOULOS EN. Effects of thyroid dysfunction on lipid profile. Open Cardiovasc Med J [Internet]. 2011;5:76–84. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3109527&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.

reductasa, así como niveles elevados de c-HDL. Pese a lo anterior, la mayoría de estas anomalías lipídicas se resuelven con la terapia de reemplazo de hormona tiroidea¹⁸⁴.

¹⁸⁴ *Ibíd.*

4. ESTRATEGIAS EN SALUD PÚBLICA PARA EL MANEJO DE LA ERC

El concepto de transición epidemiológica se remonta hacia 1969 cuando Frederiksen propuso que los patrones para la morbilidad, mortalidad, fertilidad y los servicios de salud se desarrollaban en un contexto de estrecha relación con procesos económicos. Esta relación se daba a manera de una transición epidemiológica correspondiente a cuatro estadios de la sociedad: tradicional, transicional temprana, transicional tardía y moderna. Después de esto, Omran argumentó en 1971 que la mortalidad en los países europeos se caracterizaba inicialmente por ser producto de enfermedades infecciosas con la posterior disminución y el cambio hacia las degenerativas¹⁸⁵.

De esta forma, las variaciones en la mortalidad en general se sustentaron según los cambios en los patrones de salud-enfermedad bajo la complejidad de un sistema en el que determinantes demográficos, económicos y sociológicos interactuaban, para finalmente manifestarse en diferentes etapas. Para las regiones “no occidentales”, como en el caso de Latinoamérica, el autor afirma que se desarrollan tres etapas: la de la peste y las hambrunas, la desaparición de las pandemias y la de la triple carga de la salud. En esta última, se da el encuentro entre diferentes condiciones como las enfermedades transmisibles, mortalidad materna e infantil, desnutrición, pobreza, daño ambiental, entre otras, junto con la aparición de nuevos problemas de salud como las enfermedades cardiovasculares, cáncer y otras crónicas¹⁸⁶.

Omran además expone que la transición epidemiológica se soporta bajo un modelo según los determinantes antes mencionados. Nuevamente, en el caso de América latina corresponde al modelo de transición no occidental propio de países en vía de desarrollo o

¹⁸⁵ ARIAS RD. La transición en epidemiología y salud pública ¿explicación o condena? Rev Fac Nac Salud Pública. 2001;19(02):57–74

¹⁸⁶ *Ibíd.*

subdesarrollados en los que el decremento de la mortalidad se presentó de forma tardía respecto a otros países. La fecundidad continúa en aumento al igual que el número de habitantes y se enfrentan simultáneamente problemas asociados a la presencia de enfermedades infecciosas junto con el incremento en las crónicas y la expansión de las emergentes¹⁸⁷.

En relación con la transición epidemiológica expuesta anteriormente, el impacto de la ERC cobra relevancia en países que se encuentran bajo el modelo “no occidental”. Allí las iniciativas están orientadas al control y manejo de condiciones transmisibles y crónicas al tiempo y en donde resulta necesario entonces un abordaje óptimo de cada una de las patologías que contribuyen a dicho comportamiento. Dentro de las condiciones crónicas, la ERC se ha convertido en un problema de Salud Pública a nivel mundial, debido a la tendencia al incremento tanto en la prevalencia como en la incidencia con el paso de los años. Resulta entonces necesario estructurar programas y estrategias de Salud Pública que permitan diagnosticar pacientes con ERC, brindarles un tratamiento adecuado y evitar la progresión de la enfermedad¹⁸⁸.

La organización KDIGO (Kidney Disease: Improving global Outcomes), es gobernada por un comité internacional cuya misión es mejorar el cuidado y los desenlaces de los pacientes renales a lo largo del mundo. Coordina e integra diferentes iniciativas que permiten el desarrollo de guías aplicables a la práctica clínica. Es reconocida por ofrecer conferencias internacionales regularmente con el fin de examinar el tema de la ER en el ámbito según la actualidad. Propone adicionalmente recomendaciones y estrategias a implementar a fin de mitigar el impacto de la enfermedad sobre la salud a nivel global de acuerdo a las

¹⁸⁷ *Ibíd.*

¹⁸⁸ *Ibíd.*

sugerencias de diferentes grupos de especialistas en el tema, representantes de diferentes organizaciones y países¹⁸⁹.

Una de las premisas más importante de la organización es el hecho de que la ERC sea común, causa importante de morbilidad, pero sobre todo que se pueda tratar. La estrategia más precisa es que de manera independiente de la causa es preciso evaluar los antecedentes y las comorbilidades, para de esta forma determinar los factores de riesgo involucrados en el desarrollo y progresión de la enfermedad. De esta forma sería posible establecer estrategias para su detección, evaluación y posterior tratamiento. Dentro de las recomendaciones generales están la de implementar en la clasificación del estadio de la ERC, la severidad y modalidad del tratamiento basado en la versión más reciente del ICD (International Classification of Disease). Esto con el fin de poder seguir tendencias en el comportamiento de la condición, poder realizar comparaciones entre países y brindar información acertada a las autoridades de salud pública regionales. De igual manera, se sugiere en el campo de la investigación realizar estudios que permitan evaluar comportamientos poblacionales e individuales frente a la salud y la implicación de estos sobre los costos y manejo de recursos en diferentes países¹⁹⁰.

Otro aspecto imprescindible es la identificación de marcadores de daño renal y sobre todo el análisis de su comportamiento en diferentes poblaciones según características propias de sus habitantes. Respecto al tamizaje y vigilancia se recomienda dirigir las estrategias de evaluación y tamizaje a subgrupos de la población que sean quienes reciban el mayor beneficio potencial en el diagnóstico de la ERC. Tales grupos son aquellos que presentan mayor riesgo de desarrollar la enfermedad, de presentar progresión una vez iniciada, de sufrir comorbilidades o la ERFT.

¹⁸⁹ LEVEY AS, ECKARDT K-U, TSUKAMOTO Y, LEVIN A, CORESH J, ROSSERT J, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2005;67(6):2089–100.

¹⁹⁰ *Ibíd.*

Otras recomendaciones para los gobiernos e instituciones de Salud Pública de cada país incluyen¹⁹¹:

- ❖ Tener un programa específico de tamizaje: incluir grupos diana como diabéticos, hipertensos, con ECaV, con antecedentes familiares de ERC, dislipidémicos, fumadores, mayores de 60 años, entre otros.
- ❖ Los tests para el tamizaje deben incluir de manera conjunta prueba en orina para proteinuria y en suero creatinina (previa estandarización del método) para la TFGe.
- ❖ La frecuencia del tamizaje dependerá de las guías clínicas disponibles y de la población blanco a evaluar.
- ❖ Tener programas de vigilancia de ERC en etapas 4 y 5 que puedan abarcar fases anteriores: de ser posible que sea incorporado a programas ya existentes como los de hipertensión, diabetes, etc., que generen información que pueda usarse en la vigilancia de la enfermedad.
- ❖ Adoptar una política de salud pública para la ERC: alianzas con organizaciones no-gubernamentales que faciliten la incorporación en la agenda de salud pública local.
- ❖ Apoyar programas para el tamizaje y vigilancia de la ERC: tener registro del comportamiento de las incidencias y prevalencias, así como de sus desenlaces y complicaciones y de los programas llevados a cabo para su manejo por parte de profesionales e instituciones de salud¹⁹².

En países en vía de desarrollo como Colombia resulta indispensable la implementación de un programa de salud pública (con el seguimiento de las recomendaciones universalmente aceptadas) que integre la promoción de la salud y la prevención de la enfermedad. Para esto resulta necesario además de las intervenciones clínicas el

¹⁹¹ LEVEY A S, ATKINS R, CORESH J, COHEN EP, COLLINS A J, ECKARDT KU, Op. Cit.

¹⁹² *Ibíd.*

mejoramiento de la calidad de los servicios de salud y la participación activa de la comunidad. Dado que la ERC resulta de la integración de diversos factores (genéticos, biológicos, comportamentales, ambientales) a nivel individual, es indiscutible la relación con otros como los económicos y sociales que ejercen influencia igualmente. Por lo tanto, las estrategias para la implementación de programas de salud pública se basan en aproximaciones poblacionales que determinan el riesgo absoluto en la población en general y los individuales que buscan identificar los subgrupos con mayor riesgo, que resulta ser la más eficiente de las dos.

Es por esto que se convierte en un determinante para el manejo y prevención de la ERC no solo el tratamiento y diagnóstico, sino a su vez la implementación de iniciativas que comprendan aspectos biológicos, psicológicos y sociales. A esto debe sumársele la colaboración y apropiación por parte del individuo, su familia y la comunidad en general con las entidades y profesionales a cargo de los programas, a fin de lograr una reorientación en los servicios de salud al enfoque de promoción de la salud y prevención de la enfermedad¹⁹³.

¹⁹³ ALMAGUER M, HERRERA R, ALFONSO J, MAGRANS C, MANALICH R, MARTINEZ A. Primary health care strategies for the prevention of end-stage renal disease in Cuba. *Kidney Int.* 2005;68(s97):S4–10.

5. PREGUNTA E HIPÓTESIS DE INVESTIGACION

5.1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe asociación entre la razón Tg/c-HDL y la ERC a través de la TFGe estimada en la población de 15 a 64 años de edad, residente en los estratos 2 y 3 de Bucaramanga durante el período entre 2007 y 2015?

5.2. HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN

Hipótesis nula: No existe asociación entre la razón Tg/c-HDL y la incidencia de ERC a través de la TFG estimada, en la población de 15 a 64 años de edad, residente en los estratos 2 y 3 de Bucaramanga.

Hipótesis alterna: Existe asociación entre la razón Tg/c-HDL y la incidencia de ERC a través de la TFG estimada en la población de 15 a 64 años de edad, residente en los estratos 2 y 3 de Bucaramanga.

6. METODOLOGÍA

6.1. DISEÑO:

Estudio observacional analítico de cohorte ambispectiva. El presente estudio está anidado al proyecto “Incidencia de Enfermedades Cardiovasculares y de sus Factores de Riesgo en la población de 20 a 70 años de estratos socioeconómicos 2 y 3 de Bucaramanga – INEFAC”, realizado por profesoras del Departamento de Salud Pública, de la Universidad Industrial de Santander y por profesores de la Universidad de Wisconsin.

6.2. POBLACIÓN

- **Población blanco:** Residentes de áreas urbanas, de los estratos 2 y 3 de la ciudad de Bucaramanga.
- **Población de estudio:** Residentes de área urbana de los estratos 2 y de 3 de Bucaramanga, sin ERC al momento de la evaluación de seguimiento realizada en el 2007.

Criterios de inclusión:

- No estar embarazada
- Ser residente en el área urbana de la ciudad (en uno de los barrios seleccionados de los estratos a incluir)
- Estar en capacidad de responder a una entrevista verbal
- Haber completado todas las fases de recolección de información de la primera evaluación de seguimiento de la cohorte INEFAC.

Criterios de exclusión:

Ninguno

6.2. MUESTRA

6.3.1. Tamaño de Muestra y Poder. Para el presente estudio se empleó la muestra de la cohorte de INEFAC I, debido a que en esta evaluación se incluyeron variables útiles para la determinación de función renal. Se procedió a calcular la muestra necesaria teniendo en cuenta reportes previos de literatura sobre la asociación entre la razón Tg/c-HDL y la ERC. Para la estimación se utilizaron los estudios de Huang y Kang et al^{194,195} y se tomó por referencia las diferencias esperadas en las medias de las variables continuas, o las frecuencias para las categóricas y la razón de ERC/no-ERC según diversas variables. Se utilizó un $\alpha=0,05$ y un poder del 80% calculado de la siguiente manera con el programa Epidat versión 3.1:

¹⁹⁴ HUANG Y, GAO L, XIE X, TAN SC, Op. Cit.

¹⁹⁵ KANG HT, SHIM JY, LEE YJ, LEE JE, LINTON J A, KIM JK, Op. Cit.

Tabla 8. Cálculo de Poder y Tamaño de muestra según literatura¹⁹⁶¹⁹⁷.

Variable	Diferencias a detectar		Razón de muestras	n	Poder [◊]
	Diferencia de medias	Diferencia de proporciones			
Nivel de triglicéridos en suero	23,62		1,7	537	80
Nivel de c-HDL en suero	0,84		1,7	9572*	9,5.*
Tg/c-HDL ⁴⁴	3,23		11	24	>99
Creatinina en suero	0,576		1,7	51	>99
Edad	12,08		1,7	16	>99
Diabetes		40%	1,7	48	>99
Hipertensión		42%	1,7	54	>99
TFGe	50,97		1,7	8	>99

* Debido a que el tamaño de muestra calculado para la variable nivel de c-HDL en suero resultó muy grande, se hace poco factible incluirla para su análisis en el estudio, por lo tanto el cálculo del poder para las otras variables se hará en base a la segunda variable que aportó el mayor número de muestra.

◊ La segunda variable con mayor número de muestra después de c-HDL fue el nivel de triglicéridos en suero con un total de 537 individuos, por lo que se calculó el poder para cada variable con ese tamaño de muestra.

Al tomar en cuenta las pérdidas ocurridas entre los seguimientos de la población, al tamaño de muestra calculado se le sumó el 33% de no participantes entre CARMEN e INEFAC I. Esto dio como resultado un total de 754 participantes necesarios para evaluar la asociación de interés, con un poder a priori de 89,9%.

¹⁹⁶ ROGGERI DP, ROGGERI A, SALOMONE M, Op. Cit.

¹⁹⁷ GOFF DC, BERTONI AG, KRAMER H, BONDS D, BLUMENTHAL RS, TSAI MY, Op. Cit.

6.3.2. Procedimientos de Recolección de la Información. Para el estudio original CARMEN, que consistió en una encuesta basal para la determinación de factores de riesgo de ECaV, se tomaron viviendas de estratos 2 y 3 de la ciudad de Bucaramanga durante el año 2000. Se seleccionaron de manera aleatoria 40 barrios dentro de los estratos mencionados y de cada uno se eligieron entre 60 a 80 viviendas por barrio. Se seleccionó a una persona dentro de cada vivienda aleatoriamente a la que se le realizó la encuesta y se invitó a participar de la evaluación física, tras el diligenciamiento del consentimiento informado familiar y personal. La muestra total incluyó 2996 personas, de las cuales 2432 participaron en las mediciones antropométricas y recolección de muestras y a las cuales se contactaron tras 6 años de la encuesta basal para conformar la cohorte de INEFAC. Para esto se solicitó de nuevo consentimiento informado para la participación junto con la realización de la encuesta y nuevas medidas antropométricas y de laboratorio.

Los participantes de INEFAC fueron evaluados por personal debidamente capacitado, con el acatamiento de recomendaciones y procedimientos según los protocolos establecidos de manera previa. El control de calidad de los datos se aseguró mediante la verificación diaria de valores fuera de los rangos predeterminados y a través de la digitación doble de las encuestas diligenciadas, con el software EpiInfo v. 6.04.

6.5. VARIABLES

Las variables a incluir son las siguientes y su operacionalización se encuentra en el Anexo A.

6.5.1. Variable Dependiente. Enfermedad Renal Crónica: Definida por medio de la disminución en la TFGe entre la medición inicial y la última en el seguimiento de la cohorte, con niveles menores de $60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ a través de los niveles de creatinina en suero.

6.5.1.1. Definición de caso. Para definir los casos incidentes de ERC se estimó la TFG para el inicio y el seguimiento de la cohorte a través de los valores de creatinina en suero calculado con la fórmula CKD-EPI. Se consideró como caso incidente de ERC si al finalizar el seguimiento el valor de la TFGe era menor a $60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$, luego de realizar ajuste por sexo, raza y edad al momento de definición del evento. El método usado para la determinación de creatinina en suero fue el colorimétrico o Jaffe, en el cual se lleva a cabo una reacción con el ácido pícrico en solución alcalina para originar un compuesto cuya intensidad de color es proporcional a la concentración de creatinina¹⁹⁸.

6.5.1.2. Recolección de la muestra. La muestra de sangre para la determinación de creatinina en suero se obtuvo tras 8-12 horas de ayuno por parte del participante, de la vena más adecuada de la fosa cubital del brazo. Previamente se verificó la ausencia de hematomas, cicatrices o lesiones en el sitio de venopunción. Se siguieron los procedimientos estipulados de desinfección y bioseguridad por parte de los profesionales encargados. Se recolectaron muestras de sangre en tubos con y sin anticoagulante debidamente identificados y tras el proceso de centrifugación se almacenaron en refrigeración hasta el momento del análisis.

6.5.2. Variable Independiente. Para definir la población expuesta a riesgo de desarrollar el evento, se consideró la razón $\text{Tg}/\text{c-HDL} > \frac{150\text{ mg/dL}}{40\text{ mg/dL}}$ o $>3,75$. El grupo de los no expuestos se definió con un valor $\leq 3,75$.

6.5.2.1 Independiente principal. Cociente Tg/cHDL : Incremento del valor $> \frac{150\text{ mg/dL}}{40\text{ mg/dL}}$ o $>3,75$, según definición de valores normales de la ATP III¹⁹⁹:

- Hipertrigliceridemia: Aumento del nivel de triglicéridos en suero $>150\text{mg}/\text{dL}$.

¹⁹⁸ MYERS GL, MILLER WG, CORESH J, FLEMING J, GREENBERG N, GREENE T, et al. Recommendations for improving serum creatinine measurement: A report from the Laboratory Working Group of the National Kidney Disease Education Program. Clin Chem. 2006;52(1):5–18.

¹⁹⁹ NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, Op. Cit.

- c-HDL bajo: Disminución del nivel de c-HDL en suero <40mg/dL.

8.5.2.2. Recolección de la Muestra. Para la determinación de lípidos se utilizó la misma muestra de sangre obtenida para creatinina, bajo el mismo procedimiento de recolección antes mencionado.

8.5.3. Otras independientes:

- Mediciones antropométricas y de laboratorio: colesterol total, c-LDL, presión arterial, glicemia, talla, peso, IMC, circunferencia cintura, circunferencia cadera, relación cintura/cadera.
- Variables sociodemográficas: sexo, edad, escolaridad, ocupación, raza, estrato socioeconómico, seguridad social en salud.
- Antecedentes: Personales y familiares de ECaV, HTA, dislipidemias y ERC.
- Comportamentales: Consumo de alcohol, cigarrillo, actividad física.
- Otras: medicamentos consumidos al momento de la evaluación, entre los que se encuentran hipolipemiantes.

8.5.3.1. Medición de Variables Independientes

Medidas Antropométricas

Fueron evaluadas por profesionales de la salud previa capacitación y entrenamiento. Para las variables peso y talla se tomaron datos por duplicado para cada participante, con mediciones de dos evaluadores diferentes; para la determinación del IMC se utilizó la fórmula de $\text{Peso en metros} / \text{Talla}^2$ en cm.

Presión Arterial. Se siguieron las recomendaciones de la AHA (American Heart Association)²⁰⁰, según las cuales a cada individuo, (tras permanecer aproximadamente 10 minutos en reposo, y en posición sentada con el brazo derecho a la altura del corazón), se le tomó la medición de la presión arterial diastólica y sistólica obtenidas con un esfigmomanómetro de mercurio debidamente calibrado. Asimismo, se realizó la medición con un equipo automático previamente calibrado, y a partir del segundo seguimiento de la cohorte se utilizó como único instrumento de medición de la presión arterial.

Se establecieron valores de referencia para la determinación de los casos de hipertensión así: PAS \geq 140 mmHg o PAD \geq 90 mmHg; o valores PAS $<$ 140 mmHg o PAD $<$ 90 mmHg, pero con uso actual de medicamentos antihipertensivos. Tras la primera medición y luego de transcurridos 25 segundos de esta se procedió a realizar la segunda y tercera toma. El valor final correspondió al promedio de los dos últimos valores reportados en el formato de evaluación.

Variables Sociodemográficas. Se indagó a los participantes acerca del número de años cumplidos al momento de la encuesta, para la variable edad, con verificación del documento de identidad. Para el nivel de escolaridad se tomaron opciones de acuerdo al último grado cursado, los cuales iban desde ninguno hasta postgrado. En la Afiliación al Sistema de Seguridad Social en Salud (SGSS), se preguntó si en el último año había estado afiliado al SGSS como beneficiario o cotizante; en caso de ser afirmativo se cuestionó acerca del tipo de entidad en la que se encontraba (EPS, ARS, Medicina Prepagada, u otros).

Antecedentes Personales y Familiares. Se indagó acerca de los antecedentes en familiares cercanos, como padres o hermanos, de ECaV, Hipertensión arterial y diabetes, a través de diagnósticos previos o el uso de medicamentos actuales.

²⁰⁰ Practice Guidelines: New AHA Recommendations for Blood Pressure Measurement - FP Essent [Internet]. [fecha de acceso 2015 Agosto 17]. Disponible en: <http://www.aafp.org/afp/2005/1001/p1391.html>.

Comportamentales. Para la medición de la variable actividad física se utilizó el IPAQ (International Physical Activity Questionnaire) versión corta. A partir de aquí, se tomó en cuenta el tipo de actividad, la frecuencia y la intensidad horaria semanal para trabajar la variable en unidades metabólicas (METs).

Otras: Medicamentos consumidos las últimas 2 semanas previas a la evaluación del participante, con autorreporte o con la verificación de los mismos por parte del encuestador para los registros en el momento de la entrevista.

6.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICOS

Las variables cualitativas fueron resumidas con proporciones con su respectivo intervalo de confianza al 95%. Por su parte, las variables cuantitativas fueron descritas usando medidas de tendencia central (media y mediana) y de dispersión (desviación estándar y rango intercuartílico). Como parte del análisis exploratorio, todas las variables cuantitativas fueron descritas usando histogramas y gráficas p-norm y q-norm. Asimismo, la distribución de la TFGe por grupos de la principal variable de exposición fue explorada usando gráficas de cajas y sesgos, así como gráficos de dispersión. Como parte del análisis exploratorio se realizó una regresión no paramétrica polinomial local para tratar de identificar la asociación entre la TFGe y la razón Tg/c-HDL. Lo anterior con el fin de descartar que pudiera existir una relación no lineal entre las variables antes mencionadas. Para resolver los objetivos específicos se estimaron los niveles de TFG en la medición basal y en el seguimiento, según el valor de creatinina en suero (estandarizado por el método de Jaffé) con el uso de la fórmula CKD-EPI.

Para la estimación se tomaron en cuenta las variable edad, sexo y raza. De esta manera pudo identificarse cualquier cambio presentado en los valores de la tasa entre los seguimientos, en el período 2007-2016.

Con un análisis bivariado, prueba t de Student o Mann Whitney (para variables cuantitativas) y la prueba chi cuadrado (para las cualitativas), se evaluaron posibles diferencias existentes en la TFGe en los dos períodos. Debido a las pérdidas ocurridas entre la medición basal (CARMEN 2001) y el primer seguimiento de la cohorte (INEFC I 2007), cercanas al 33%, y a que la segunda evaluación sigue en curso, se obtuvo un modelo de regresión logística para la participación/no participación. Una vez hecho, se procedió a predecir la probabilidad de ser participante en el seguimiento del 2013-2016 condicionada en las covariables del 2007. Esta predicción sirvió como variable de ajuste por participación en los modelos multivariantes en los que se evaluó la asociación entre la variable dependiente y la independiente principal.

Con el fin de evaluar la existencia de la asociación entre la razón Tg/c-HDL y la incidencia de la ERC se utilizó un modelo de regresión binaria. Se realizó ajuste por las covariables reportadas en la literatura y por la probabilidad de participación, con lo cual se estimó el Riesgo Relativo y su respectivo IC 95%. Posteriormente, se llevó a cabo la evaluación del modelo mediante la especificación del mismo, el área bajo la curva Receptor-Operador (ROC), la evaluación de los residuales leverage versus la probabilidad predicha y el análisis de los posibles datos influyentes. A partir de los resultados previos se procedió a estudiar otros enfoques para corroborar la no asociación hallada, por medio de la TFGe y la razón con el uso de un modelo de regresión lineal múltiple. Lo anterior debido a que en el análisis exploratorio se observó gráficamente una relación lineal inversa entre estas dos variables. Una vez realizado esto, se continuó con el diagnóstico del modelo mediante la evaluación de datos inusuales e influyentes, la normalidad de los residuales, homocedasticidad, multicolinealidad y la linealidad.

Adicionalmente, se estudió el cambio en los valores de la TFGe en las dos mediciones para lo cual se llevó a cabo una regresión lineal múltiple nuevamente, pero con el delta de la tasa estimada como variable dependiente. Seguidamente, se realizó el diagnóstico del

modelo según se describió anteriormente. Para los dos modelos de regresión lineal se estimaron los coeficientes junto con el IC 95% de cada uno. En cuanto a las interacciones, se evaluó si la edad, a través de cuartiles y terciles, presentaba alguna modificación del efecto de la razón sobre la incidencia de la ERC y la TFGe. No obstante, en ninguno de los análisis se obtuvo significancia estadística para estas, por lo que no se incluyeron en los modelos finales.

8.7. LIMITACIONES

La principal limitación del presente estudio consiste en que la determinación de ERC a través de la disminución de la TFGe no se realizó según la variación en un período de 3 meses establecido por las guías KDOQI²⁰¹. Los valores estimados corresponden a mediciones únicas para el primer y segundo seguimiento. Según Glassock, muchos estudios observacionales de corte transversal han estimado la prevalencia de la ERC en encuestas poblacionales con la medición única de creatinina y la estimación de la TFG. El autor afirma que una definición de la enfermedad y la clasificación del estadio correspondiente a lo anterior resulta poco confiable y válido puesto que las guías especifican tomar en cuenta el componente tiempo. De esta forma se podrían incluirse las variaciones aleatorias o los decrementos transitorios de la TFGe no correspondientes a casos de ERC²⁰². A esto se le suma lo afirmado por el consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica, en donde se ratifica la importancia de introducir la persistencia en el tiempo para el diagnóstico de la ERC, el cual debe confirmarse tras un tamizaje inicial²⁰³.

²⁰¹ The National Kidney Foundation, Op. Cit.

²⁰² GLASSOCK RJ, WINEARLS C. Screening for CKD with eGFR: Doubts and dangers. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(5):1563–8.

²⁰³ MARTÍNEZ CA, GÓRRIZ JL, BOVER J, SEGURA DE LA MJ, CEBOLLADA J, ESCALADA J, et al. Documento de consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. *Atención Primaria* [Internet]. 2014 Octubre [fecha de acceso 2015 Noviembre 16];46(9):501–19. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S021265671400273X>.

Bottomley señala que algunas estimaciones de prevalencias puntuales de ERC encontradas en estudios poblacionales sin seguimiento, que corresponden al 4-12%²⁰⁴, pueden evidenciar una sobreestimación considerable en las cifras de la enfermedad. En su estudio encontraron que de los pacientes clasificados inicialmente con ERC bajo una sola estimación con TFG, el 50% presentó valores normales tras ser evaluados 3 meses posteriores a la medición basal. En una cohorte del estudio de riesgo de aterosclerosis en comunidades (ARIC) y el estudio de la salud cardiovascular (CHS), con seguimiento a 3 años, se encontró que al considerar participantes sin datos de la visita del seguimiento, de aquellos que al inicio presentaron una TFGe<60 mL/min/1.73m², al menos el 56,5% hubiera resultado con una disminución persistente en la medición final. Adicionalmente, en cuanto a la clasificación de la ERC, se observaron cambios moderados al tomar en cuenta las segundas mediciones en el análisis, comparado con solo la medición basal pues tan solo el 23,8% con registro inicial de TFG reducida obtuvo al final un valor ≥60 mL/min/1.73m².

Acorde a lo anterior, se sugiere la estimación con al menos dos mediciones en estudios observacionales de manera que se puedan tener aproximaciones correctas sin sobreestimar las cifras de la enfermedad, especialmente si se usa la TFG o albuminuria como criterios de definición de caso²⁰⁵. Además de lo anterior, es importante mencionar que debido a que el presente es un estudio anidado la información y mediciones en las cuales se basaron los análisis ya se encontraban recolectadas. Debido a esto, el investigador tuvo poco o ningún control sobre las variables de medición estudiadas al momento de la evaluación inicial y por lo tanto, las adecuadas inferencias y resultados dependen de la calidad de la información y los registros utilizados. Sin embargo, dado que

²⁰⁴ BOTTOMLEY MJ, KALACHIK A, MEVADA C, BROOK MO, JAMES T, HARDEN PN. Single estimated glomerular filtration rate and albuminuria measurement substantially overestimates prevalence of chronic kidney disease. *Nephron Clin Pr* [Internet]. 2011 Octubre [fecha de acceso 2015 Noviembre 15];117(4):c348–52. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1159/0003215155>.

²⁰⁵ WEINER DE, KRASSILNIKOVA M, TIGHIOUART H, SALEM DN, LEVEY AS, SARNAK MJ. CKD classification based on estimated GFR over three years and subsequent cardiac and mortality outcomes: a cohort study. *BMC Nephrol*. 2009;10:26.

para la recolección de la misma se realizó un entrenamiento adecuado a los entrevistadores, lo anterior podría no representar un sesgo para el estudio. La investigadora principal del presente estudio coordinó la evaluación de seguimiento que se llevó a cabo durante el primer y segundo semestre del año 2016, y que continúa en curso.

Otro aspecto resulta ser el hecho de que los sujetos participantes pudieran haberse autoseleccionado, dado que su condición médica fuera buena o por el contrario, que fuera regular o mala y que vieron en el estudio la posibilidad de obtener resultados médicos que contribuyeran a mejorar o mantener su estado general de salud. En cuanto a la determinación de la TFGe, es conocido que la creatinina en plasma en ocasiones no se incrementa hasta que la TFG ha disminuido en un 50%, por lo tanto la estimación de la TFG en etapas iniciales de la ER podría no reflejar las variaciones reales de la función renal, en algunos pacientes²⁰⁶.

Adicionalmente, para la estimación de la TFG se usó la fórmula CKD-EPI que a diferencia de otras, se evaluó en población sin ERC y resulta con mayor precisión respecto a MDRD y CG, evaluadas anteriormente en la población de INEFAC²⁰⁷. No obstante, la clasificación de los participantes con el evento debe realizarse con mesura teniendo en cuenta al individuo de manera conjunta, respecto a marcadores renales importantes medidos en los seguimientos a fin de no afectar las estimaciones obtenidas.

²⁰⁶ Ma Y-C, Zuo L, Chen J-H, Luo Q, Yu X-Q, Li Y, et al. Modified glomerular filtration rate estimating equation for Chinese patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2006 Octubre [fecha de acceso 2014 Diciembre 15];17(10):2937–2944. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16988059>.

²⁰⁷ LEVEY AS, STEVENS LA, SCHMID CH, ZHANG YL, CASTRO AF, FELDMAN HI, Op. Cit.

7. ASPECTOS ÉTICOS

El presente proyecto se encuentra anidado al proyecto marco denominado “Incidencia de Enfermedades Cardiovasculares y sus Factores de Riesgo” (INEFAC). En este estudio cada participante firmó el consentimiento informado (para la familia elegida, y el integrante de cada una que resultó seleccionado) que se encuentra en el anexo D. Para la obtención de muestras y mediciones antropométricas iniciales se acogió a la resolución 008430 de 1993 de la constitución Colombiana, correspondiente a la investigación en seres humanos²⁰⁸.

Dado que se trabajó con datos existentes para el caso de la evaluación basal de la cohorte, no se extrajo información adicional de las muestras almacenadas por el estudio. Por lo tanto, no implicó ninguna clase de riesgo que atentara contra la integridad y bienestar de los participantes como se establece en el artículo 11 del título II de la resolución mencionada anteriormente. Asimismo, no se vio transgredido el principio de autonomía, al no influir de manera alguna sobre la decisión individual de participación, que ya fue tomada o no en la investigación, previo diligenciamiento del consentimiento informado durante el inicio de esta.

Al tratarse de información codificada sin probabilidad de develar o asociar con el participante, se minimizó cualquier posible riesgo existente de divulgación de información sensible, discriminatoria o incriminatoria; al tiempo que se destacó la no maleficencia que conllevó el análisis y su posterior publicación.

El estudio supone beneficios directos para los participantes al recibir resultados de exámenes junto con asesoría médica, así como para la comunidad tras la identificación de grupos en riesgo de desarrollar la enfermedad renal crónica en la población estudiada. Lo

²⁰⁸ MINISTERIO DE SALUD REPÚBLICA DE COLOMBIA. Resolución 8430 de 1993. 1993:1–12.

anterior implica un aporte para el conocimiento de los factores relacionados con el cociente Tg/c-HDL y la ERC, en cuanto al control y manejo de posibles complicaciones para futuros pacientes a los que se puedan aplicar los hallazgos. Además de lo anterior, se incluyeron todos los registros que cumplían con los criterios establecidos y que contaran con la información necesaria diligenciada previamente, sin afectar el principio de justicia. De igual manera, se espera generar resultados y beneficios equiparables entre los miembros de la población investigada.

La cohorte del proyecto marco INEFAC, para el primero seguimiento realizado en 2007 (fecha en la que fue constituida), contó con la participación de adultos mayores de 18 años, por lo que no se incluyeron desde ese período a menores de edad en el estudio. Ningún integrante del grupo de investigación manifiesta tener conflictos de intereses conocidos, que pudieran afectar el desarrollo y los resultados del presente estudio. Adicionalmente, el presente protocolo fue presentado para aprobación por el comité de ética de la Universidad Industrial de Santander.

8. IMPACTO ESPERADO

Tabla 9. Impacto esperado del estudio

Impacto esperado	Plazo (años) después de finalizado el proyecto	Indicador verificable	Supuestos
Social	Corto plazo	<p>1. Determinar grupos de personas con riesgo incrementado para ERC, a través de tamizaje para detectar dislipidemias (TG/c-HDL).</p> <p>2. Encaminar estrategias y programas de prevención primaria, a fin de detectar alteraciones en la función renal y evitar sus complicaciones.</p>	Trabajo conjunto con Secretarías de Salud y entidades prestadoras de servicios
Científico	Mediano plazo	Generación de nuevas hipótesis de investigación que permitan estudiar a fondo otros aspectos relacionados con la ERC, en la población estudiada, y en grupos no estudiados aún.	Los resultados se publicarán en revista indexada, y serán socializados con la comunidad estudiada.
Económicos	Mediano plazo	Disminución en los costos de la evaluación de posibles casos de ERC, mediante el tamizaje con pruebas iniciales más económicas como las de dislipidemias.	Evaluación de las conductas clínicas a seguir ante la sospecha de casos nuevos.

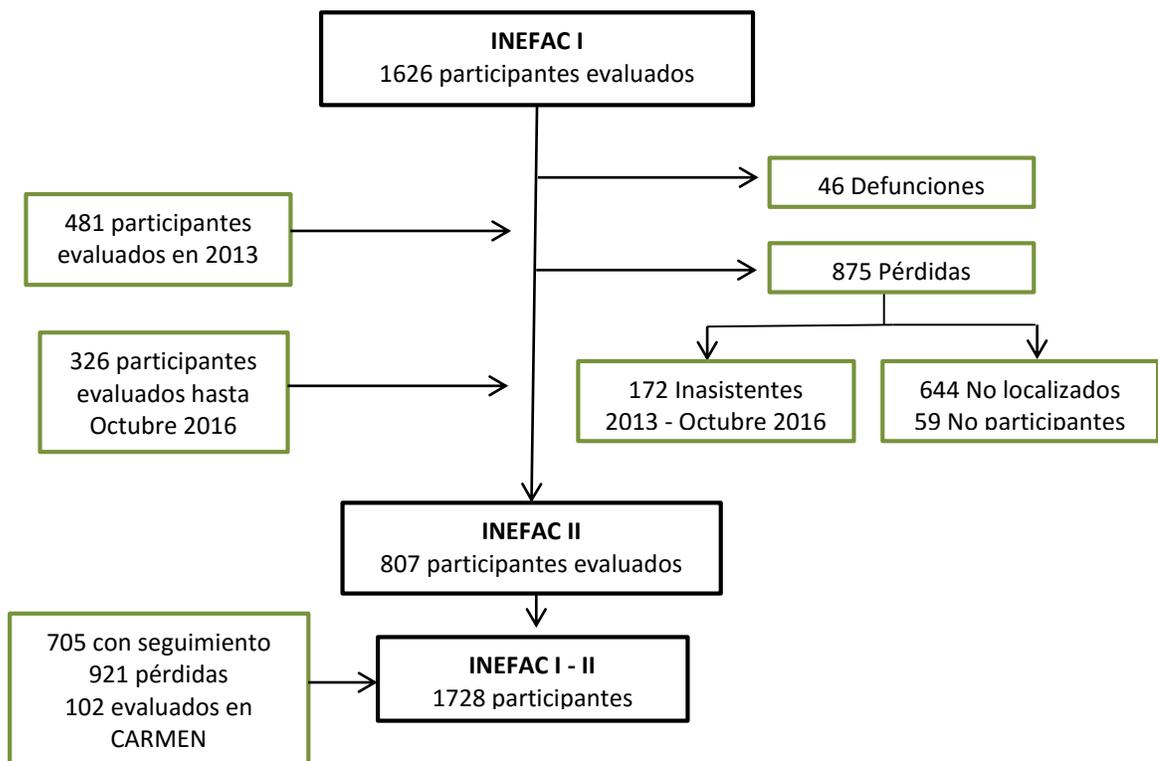
9. RESULTADOS

9.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Para el presente estudio se incluyeron los 1626 participantes de INEFAC II que asistieron a todas las mediciones en el 2007, con lo cual se constituyó la evaluación basal de la cohorte. En 2013 se inició el segundo seguimiento que hasta el momento se está llevando a cabo. El flujograma de las evaluaciones de los participantes se presenta en la figura 3.

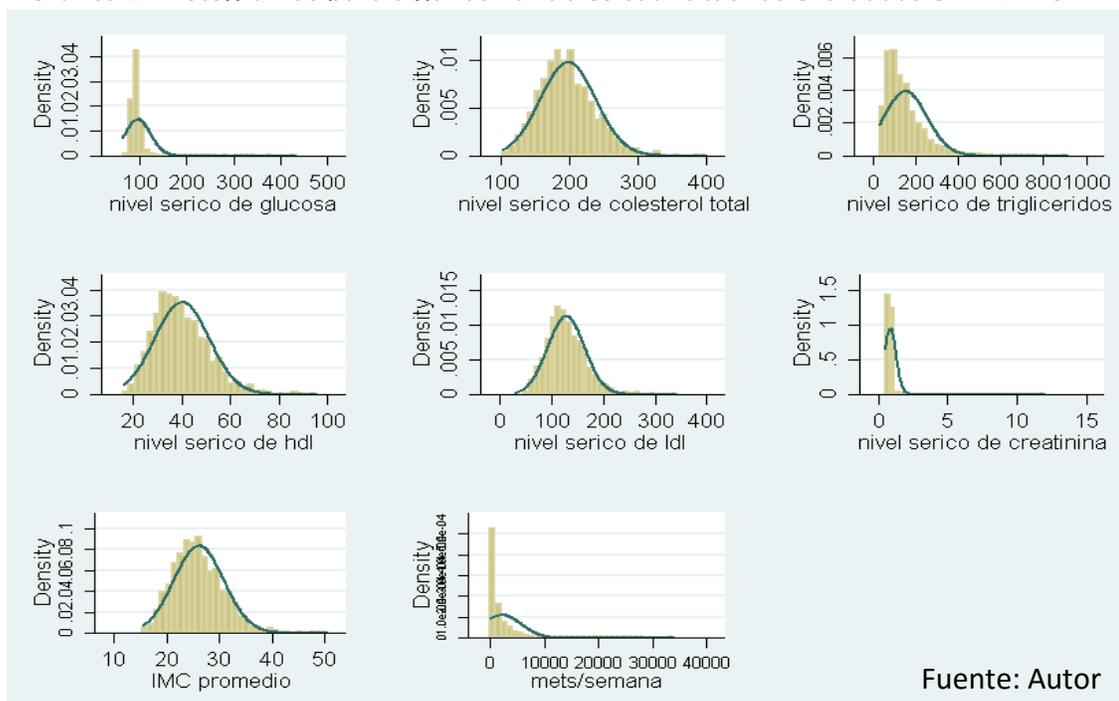
Para el caso de las variables cuantitativas, algunas como los triglicéridos en suero, las unidades metabólicas (mets) y la creatinina, presentaron en el histograma una distribución no normal en la población estudiada (Gráfica 2)

Figura 3. Flujograma de participantes INEFAC I y II



Fuente: Autor

Gráfica 2. Histogramas para algunas variables cuantitativas evaluadas en INEFAC I



Fuente: Autor

Para los 1626 participantes de INEFAC I la media de edad fue de $42,6 \pm 13,3$ años y la proporción de mujeres del 67,3% (1094). El 64,1% (1040) de los evaluados reportó pertenecer a la raza mestiza, 32,2% (522) a la blanca; y finalmente a la afrocolombiana tan solo 16 personas (<1%). Con respecto al estrato socioeconómico se encontró que el 7,6% pertenecían a los más niveles más bajos (0 y 1); 48,9% al 2; 40,1% al 3 y el restante 3,4% a otros mayores. Por otro lado, la mayor proporción de individuos se encontraba con pareja (casado 32,8%, unión libre 23,2%) y en menor frecuencia el estado civil soltero (29,3%) o divorciados/separados (8,7%). El porcentaje de afiliación al régimen de salud según tipo fue similar para el cotizante ($n=481$ 29,6%) y el beneficiario ($n=395$ 24,3%). Con respecto a las condiciones clínicas, sobresale que dentro de los evaluados se encontraron 301 hipertensos (18,6% IC 95% 16,7–20,5), 72 diabéticos (4,4% IC 95% 3,4-5,4) y 362 obesos (22,6% IC 95% 20,5-24,6). En la tabla 10 se presentan las principales características sociodemográficas, antropométricas y clínicas de los participantes de forma detallada.

Con relación a la variable de respuesta, se observó una tasa de filtración glomerular que osciló entre 3,1 y 137,8 ml/min/1,73m², con una mediana de 94,2 ml/min/1,73m² (RI 82 ml/min/1,73m² – 106,9 ml/min/1,73m²). Acorde con la definición de ERC para este estudio, se identificaron 40 casos prevalentes (2,5%, IC 95% 1,7-3,2), de los cuales 8,6% presentaba hipertensión, 8,3% diabetes y 0,4% las dos condiciones. En cuanto a los resultados de los análisis de suero, 14,1% (229) y 6,1% (99) de los evaluados presentaron pre-diabetes y diabetes, respectivamente. En relación con las dislipidemias, 28,4% (458) evidenciaron colesterol límite y 17,3% (281) elevado, mientras que el 47,5% (773) presentaron hipertrigliceridemia (>150 mg/dL). Adicionalmente, el c-HDL se encontró bajo en 879 participantes (54,1%), mientras que 399 (24,7%) mostraron valores límite de LDL y en 339 (21%) estos fueron elevados.

Con respecto a la variable independiente, la mediana para la razón Tg/c-HDL fue de 3,28 (IC 95% 3,10-3,43); y los percentiles 10 y 90 fueron 1,31 (IC 95% 1,24-1,39) y 8,95 (IC 95% 8,44-9,47), respectivamente. Se observó que por encima del punto de corte definido de 3,75 se encontró una proporción de 44,2 (IC 95% 41,7-46,6) participantes.

Tabla 10. Características basales de participantes según sexo, 2007.

Variable	Total		Mujeres		Hombres		Valor p
	\bar{X} o mediana	IC 95%	\bar{X} o mediana	IC 95%	\bar{X} o mediana	IC 95%	
Edad	42,64	41,99 - 43,28	43	42,21 - 43,79	41,89	40,78 - 43,01	0,12
Raza*							0,023
Blanca	32,16	29,89 - 34,44	34,09	31,28 - 36,9	28,16	24,33 - 32	-
Mestiza	64,08	61,74 - 66,41	61,88	59- 64,76	68,62	64,66 - 72,58	-
Negra	0,98	0,50 - 1,46	0,82	0,28 - 1,36	1,32	0,34 - 2,29	-
Estado Civil*							<0,001
Casado	32,78	30,49 - 35,06	30,26	27,53 - 32,98	37,99	33,85 - 42,14	-

Soltero	29,33	27,11 - 31,55	28,89	26,2 - 31,57	30,25	26,32 - 34,17	-
Viudo	5,91	4,77 - 7,06	8,14	6,51 - 9,76	1,32	0,35 - 2,29	-
Divorciado/separado	8,75	7,37 - 10,12	10,05	8,27 - 11,84	6,05	4,01 - 8,08	-
Unión libre	23,22	21,17 - 25,28	22,67	20,18 - 25,15	24,38	20,72 - 28,05	-
Último nivel de estudios aprobado*							0,28
Ninguno	3,51	2,61 - 4,40	4,11	2,93 - 5,29	2,27	0,99 - 3,54	-
Primaria	35,37	33,04 - 37,69	35,55	32,72 - 38,40	34,97	30,90 - 39,04	-
Secundaria	45,72	43,29 - 48,14	44,97	42,02 - 47,92	47,26	42,99 - 51,52	-
Técnico	5,42	4,32 - 6,52	5,76	4,38 - 7,14	4,72	2,91 - 6,53	-
Afiliación seguridad social *							<0,001
Cotizante	24,35	22,26 - 26,44	29,09	26,4 - 31,8	14,56	11,54 - 17,57	-
Beneficiario	29,65	27,43 - 31,88	25,52	22,94 - 28,11	38,18	34,04 - 42,33	-
Ninguno	45,81	43,38 - 48,23	45,2	42,24 - 48,15	47,07	42,81 - 51,33	-
Consumo de tabaco*							<0,001
Nunca	62,48	60,12 - 64,83	72,94	70,31 - 75,58	40,83	36,64 - 45,03	-
Anterior	22,49	20,45 - 24,52	16,63	14,43 - 18,84	34,6	30,53 - 38,65	-
Actual	15,03	13,29 - 16,77	10,42	8,61 - 12,23	24,57	20,9 - 28,25	-
Creatinina (mg/dL)	0,87	0,84 - 0,89	0,81	0,78 - 0,84	0,98	0,97 - 0,99	<0,001
Glicemia (mg/dL)	95,62	94,29 - 96,95	95,33	93,59 - 97,06	96,21	94,28 - 98,15	0,537
Colesterol total (mg/dL)	197,8	195,79 - 199,80	200,33	197,84 - 202,83	192,6	189,28 - 195,91	<0,001
Triglicéridos † (mg/dL)	127,4	123,3 - 131,1	117,6	113,3 - 123,3	157	146,4 - 166,3	<0,001
c-HDL (mg/dL)	40,01	39,46 - 40,57	42,19	41,53 - 42,85	35,56	34,65 - 36,47	<0,001
c-LDL (mg/dL)	129,03	127,28 - 130,8	131,25	129,08 - 133,42	124,47	121,50 - 127,44	<0,001
IMC (kg/m ²)	25,14	24,91 - 25,37	23,53	25,24 - 25,81	24,34	23,98 - 24,72	<0,001
PAS (mm Hg)	119,78	118,86 - 120,70	117,36	116,23 - 118,49	124,75	123,22 - 126,28	<0,001
PAD (mm Hg)	74,69	74,19 - 75,19	73,23	72,65 - 73,81	77,69	76,78 - 78,58	<0,001
TFGe (mL/min/1,73m ²)	94,34	93,47 - 95,20	93,72	92,62 - 94,82	95,59	94,2 - 96,97	0,04

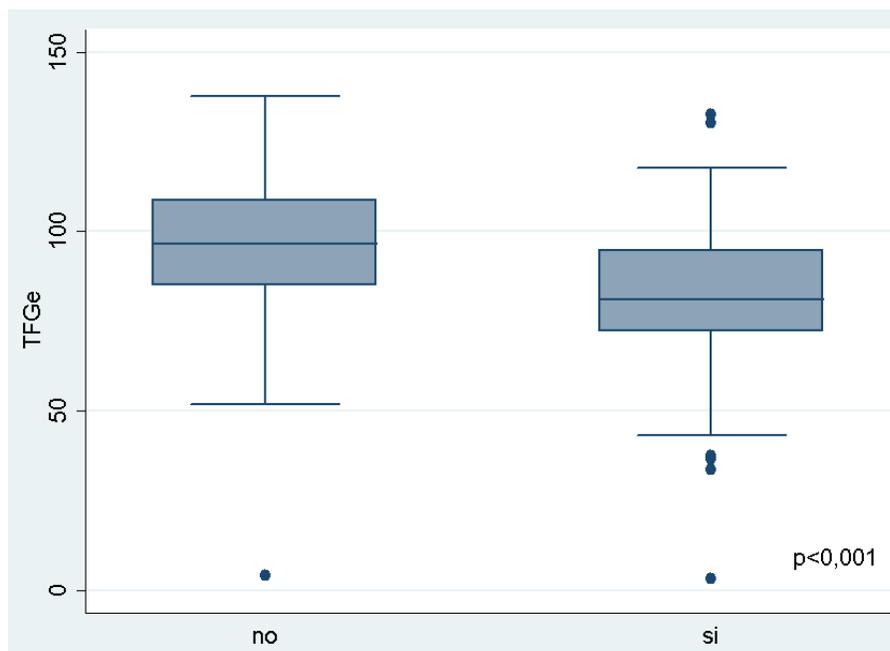
Circunferencia cintura (cm)	79,73	79,16 - 80,3	77,51	76,86 - 78,17	84,23	83,23 - 85,22	<0,001
Circunferencia cadera (cm)	97,86	97,4 - 98,32	98,85	98,27 - 99,44	95,83	95,13 - 96,53	<0,001
Tg/c-HDL (mg/dL)†	3,28	3,09 - 3,43	2,85	2,73 - 2,99	4,58	4,26 - 5,07	<0,001
Hipertensión*	23,43	21,37 - 25,49	23,22	20,71 - 25,72	23,87	20,24 - 27,50	0,77
Diabetes*	8,06	6,73 - 9,38	8,4	6,76 - 10,06	7,33	5,11 - 9,55	0,45
METs/semana †	829,5	742,5 - 941,9	693	685,1 - 792	1306,5	1039,5 - 1434,6	<0,001

* Porcentaje. Valores p obtenidos de la prueba ji-cuadrado

† Mediana. Valores p obtenidos de la prueba Mann-Whitney

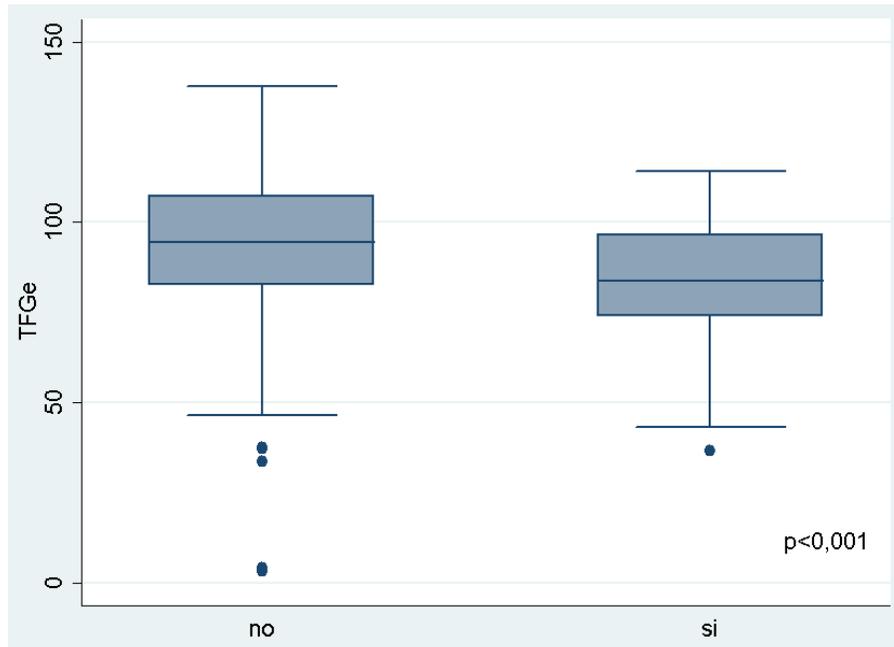
Se encontró adicionalmente una diferencia estadísticamente significativa entre la mediana de la TFGe según los principales factores de riesgo para la ERC, hipertensión y diabetes (Gráficas 3 y 4). Asimismo, la media de la circunferencia de cintura en las categorías del índice de masa corporal presentó diferencias significativas (valor $p < 0,001$) pues se incrementó en cada una de las jerarquías del IMC (Gráfica 5).

Gráfica 3. TFGe según estado de hipertensión de participantes INEFAC I, 2007.



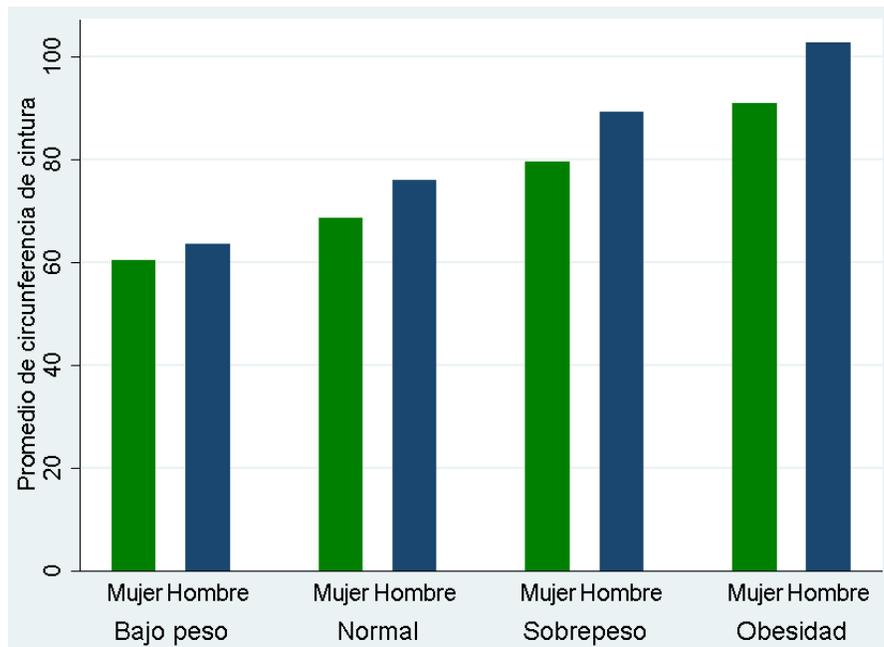
Fuente: Autor

Gráfico 4. TFGe según estado de diabetes de participantes INEFAC I, 2007.



Fuente: Autor

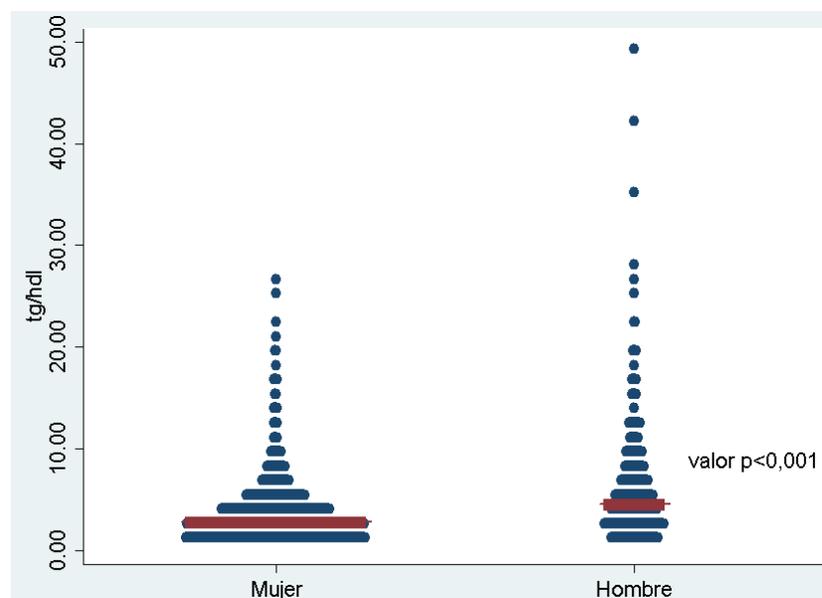
Gráfico 5. Promedio de circunferencia de cintura por IMC según sexo, 2007.



Fuente: Autor

La variable independiente principal (Tg/c-HDL) presentó diferencias estadísticamente significativas en la mediana entre hombres y mujeres, pues en el último grupo resultó menor. Se observan a su vez tres valores muy extremos de la razón que corresponden a tres hombres con niveles de triglicéridos en suero mayores a 740 mg/dl y a valores de c-HDL inferiores a 21 mg/dl (Gráfico 6)

Gráfico 6. Niveles de Tg/c-HDL en suero: mediana y distribución según sexo en participantes de INEFAC I 2007.



Fuente: Autor

En cuanto a la prevalencia de ERC para INEFAC II se estimó en 2,01% (IC 95% 1,03 – 2,99); de los 16 casos prevalentes el 68,7% eran hipertensos (IC 95% 45,2 – 92,2), el 18,7% diabéticos (IC 95% 1,03 – 38,5) e igualmente el 18,75% presentaba simultáneamente las dos condiciones (IC 95% 1,03 – 38,5). De los 40 casos prevalentes definidos en 2007 solo el 22,5% tenían diagnóstico médico previo; 30% (12) asistieron al segundo seguimiento en 2013-2016 y dentro de este grupo 4 (33,3%) permanecieron como casos prevalentes en la segunda medición. El porcentaje restante fue identificado como no caso debido en parte a que el 16,7% (2) contestó en la segunda entrevista no haber sido diagnosticado, pero en el

primer encuentro habían contestado de manera positiva a esta pregunta. De forma similar, en el 41,7% de los casos reevaluados se presentó incremento en el valor de la TFGe mayor a 60 ml/min/1,73m².

Con relación a la incidencia de la enfermedad en la cohorte en el periodo 2007-2016 se estimó en 0,64% (IC 95% 0,26 – 1,01) y hace referencia a 11 de los 16 casos detectados en el seguimiento de la cohorte. El 54,4% (IC 95% 23,7 – 85,4) de los casos incidentes eran hipertensos en el 2007; el 18,2% (IC 95% 5,7 – 42,1) diabéticos y el 36,4% (IC 95% 6,5 – 66,2) presentaban obesidad previamente.

Al evaluar la relación entre la TFG en su forma continua estimada en el 2013-2016 y la razón Tg/c-HDL en las mediciones basales de 2007 (gráfico 7) se evidenció una relación lineal inversa entre estas dos variables. Lo anterior cobra sentido al tomar en cuenta que según reportes previos el incremento en valores de la razón, y en especial niveles muy altos de esta, estarían asociados con la disminución de la función renal medida a través del decremento en la tasa de filtración estimada^{209,210,211,212} (37)(42)(41)(47). Los hallazgos mencionados sirvieron de punto de partida para valorar dicha asociación mediante modelos de regresión lineal con los posibles predictores de la medición basal y la función renal posterior.

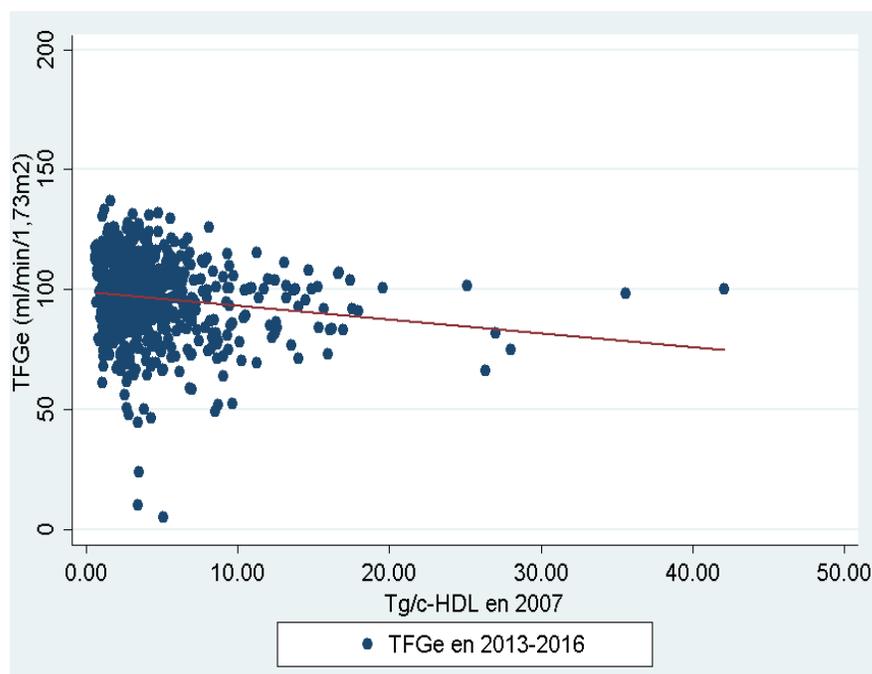
²⁰⁹ TSIMIHODIMOS V, MITROGIANNI Z, ELISAF M, Op. Cit.

²¹⁰ HOU X, WANG C, ZHANG X, ZHAO X, WANG Y, Li C, Op. Cit.

²¹¹ MUNTNER P, CORESH J, SMITH C, ECKFELDT J, KLAG M, Op. Cit.

²¹² KANG HT, SHIM JY, LEE YJ, LEE JE, LINTON JA, KIM JK, Op. Cit.

Gráfico 7. Relación lineal entre la TFGe en 2013-2016 y la razón Tg/c-HDL evaluados en 2007 en adultos participantes en INEFAC.



Fuente: Autor

9.2 ANÁLISIS DE PÉRDIDAS

En la tabla 11 se presentan las variables cuantitativas para las que se evaluó la hipótesis de igualdad de medias, y las cualitativas evaluadas para la igualdad de proporciones en los participantes según el estado del seguimiento entre 2013 y 2016. Se encontraron algunas diferencias estadísticamente significativas que evidencian una mayor proporción de mujeres (72,2%) y edad (44,3 años) en el grupo que participó de nuevo en la segunda evaluación. A su vez, en el mismo grupo el mayor porcentaje de los participantes se encontraban casados (36,4%), y en segundo lugar las personas solteras (26,7%). El 44,1% de quienes fueron seguidos no tenían afiliación a seguridad social en el momento de la entrevista.

Las diferencias encontradas hacen referencia también al mayor promedio en los niveles de colesterol total, LDL e IMC en los que fueron reevaluados con respecto a aquellos que por

ahora han sido considerados pérdidas en el seguimiento. A diferencia de lo hallado previamente, la media de la TFGe resultó menor en los participantes seguidos. De estar asociado con el desenlace evaluado en el presente estudio podría constituir un sesgo de selección. No obstante, al tomar en cuenta que para el momento del seguimiento los participantes no conocían la hipótesis actual, sumado al hecho de que la TFGe no es algo que resulte comúnmente estimado en los servicios de salud (a menos que por antecedentes del individuo se considere necesario) es poco probable que esta variable tuviera alguna influencia sobre la decisión de participar nuevamente o no.

Los modelos de regresión logística bivariados para la participación en el seguimiento del estudio en 2013 y 2016 mostraron que la edad, el sexo, el estado civil, el colesterol total, el c-LDL, el IMC y la TFGe presentaban una asociación estadísticamente significativa con el desenlace volver a participar en el seguimiento (tabla 12). A partir de lo anterior y tomando como referencia las variables que según la literatura estarían relacionadas en su mayoría con pérdidas en estudios de cohorte²¹³ pero en un menor grado con la ERC, se incluyeron para el modelo final la edad, el sexo, el estado civil, el tipo de afiliación a seguridad social, la autopercepción del estado de salud y el sentirse enfermo en el último año.

Tabla 11. Distribución de variables principales según participación en INEFAC I, 2007.

Variable	No Participantes		Participantes		Valor p
	\bar{X} o mediana	IC 95%	\bar{X} o mediana	IC 95%	
Sexo* (mujer)	63,5	60,4 – 66,1	72,2	68,9 – 75,5	<0,001
Edad	41,3	40,5 – 42,2	44,3	43,4 – 45,3	<0,001
Estado Civil*					0,007
Casado	29,9	26,9 – 32,9	36,4	32,8 – 40,1	-
Soltero	31,4	28,4 – 34,4	26,7	23,4 – 29,9	-

²¹³ THADHANI R, TONELLI M. Cohort Studies: Marching Forward. CJASN. 2006;1(5): 1117- 1123.

Viudo	4,8	3,4 – 6,2	7,4	5,4 – 9,3	-
Divorciado/separado	8,7	6,9 – 10,5	8,8	6,7 – 10,9	-
Unión libre	25,2	22,3 – 27,9	20,7	17,7 – 23,7	
Último nivel de estudios aprobado*					0,214
Ninguno	3,1	2,0 – 4,3	3,9	2,5 – 5,4	-
Primaria	34,7	31,7 – 37,8	36,2	32,6 – 39,7	-
Secundaria	44,9	41,6 – 48,1	46,8	43,1 – 50,5	-
Técnico	5,9	4,4 – 7,5	4,7	3,2 – 6,2	-
Universitario	11,2	9,2 – 13,3	8,4	6,3 – 10,4	-
Afiliación seguridad social *					0,030
Cotizante	31,1	28,1 – 34,1	27,8	24,5 – 31,1	
Beneficiario	21,6	18,9 – 24,2	27,9	24,6 – 31,3	-
Ninguno	47,1	43,9 – 50,3	44,1	40,4 – 47,8	-
Consumo de tabaco*					0,137
Nunca	60,6	57,4 – 63,7	64,9	61,4 – 68,5	
Anterior	23,1	20,4 – 25,8	21,7	18,6 – 24,7	
Actual	16,3	13,9 – 18,7	13,3	10,8 – 15,8	
Consumo de alcohol*	74,2	71,1 – 77,3	79,8	67,1 – 74,6	0,173
Creatinina (mg/dL)	0,88	0,85 – 0,91	0,84	0,83 – 0,86	0,063
Glicemia (mg/dL)	96,5	94,5 – 98,5	94,5	92,9 – 96,0	0,119
Colesterol total (mg/dL)	195,4	192,8 – 198,2	200,7	197,7 – 203,7	0,012
Triglicéridos † (mg/dL)	125,1	119,6 – 131,4	128,5	122,7 – 133,8	0,485
c-HDL (mg/dL)	39,9	39,2 – 40,7	40,1	39,3 – 40,9	0,754
c-LDL (mg/dL)	126,9	124,7 – 129,3	131,8	129,2 – 134,4	0,006
IMC (kg/m ²)	25,9	25,6 – 26,2	26,4	26,1 – 26,8	0,025
PAS (mm Hg)	119,8	118,6 – 121,0	119,3	118,3 – 121,1	0,931
PAD (mm Hg)	74,9	74,2 – 75,5	74,4	73,7 – 75,2	0,421
TFGe (mL/min/1,73m ²)	95,3	94,1 – 96,5	93,1	91,9 – 94,4	0,015

Circunferencia cintura (cm)	79,7	78,9 – 80,5	79,8	78,9 – 80,6	0,873
Circunferencia cadera (cm)	97,5	96,2 – 98,2	98,2	97,5 – 98,9	0,149
Tg/c-HDL (mg/dL)†	3,28	3,04 – 3,52	3,28	3,03 – 3,5	0,661
Hipertensión*	18,9	16,4 – 21,4	18,1	15,3 – 21,0	0,705
Diabetes*	5,1	3,7 – 6,5	3,5	2,2 – 4,9	0,130
METs/semana †	792	693 – 950,2	906	693 – 990,3	0,875

* Porcentaje. Valores p obtenidos de la prueba ji-squared

† Mediana. Valores p obtenidos de la prueba Mann-Whitney

Tabla 12. Modelos bivariados para predecir la participación en el seguimiento 2013-2016.

Variable	Odds Ratio	Error Estándar	Valor p	IC 95%
Sexo: hombre	0,67	0,07	<0,001	0,54 – 0,83
Edad	1,017	0,004	<0,001	1,01 – 1,02
Estado Civil (soltero)				
Casado	1,43	0,183	0,005	1,11 – 1,84
Viudo	1,81	0,408	0,008	1,16 – 2,81
Divorciado/separado	1,19	0,229	0,375	0,81 – 1,73
Unión libre	0,97	0,137	0,819	0,73 – 1,28
Raza (blanca)				
Mestizo	1,15	0,125	0,185	0,93 – 1,43
Afrodescendiente	1,42	0,719	0,493	0,52 – 3,83
Último nivel de estudios aprobado (ninguno)				
Primaria	0,83	0,230	0,497	0,48 – 1,43
Secundaria	0,83	0,228	0,497	0,48 – 1,42
Técnico	0,62	0,214	0,167	0,32 – 1,22
Universitario	0,59	0,185	0,093	0,32 – 1,09
Afiliación a seguridad social (beneficiario)				
Cotizante	0,69	0,094	0,007	0,53 – 0,90
Ninguno	0,72	0,090	0,010	0,57 – 0,92
Percepción del estado de salud (excelente)				
Bueno	1,18	0,166	0,236	0,89 – 1,56
Regular	1,20	0,187	0,232	0,88 – 1,63
Malo	1,79	0,682	0,099	0,89 – 3,56
Consumo de tabaco (nunca)				
Anterior	0,88	0,108	0,284	0,69 – 1,11
Actual	0,76	0,111	0,061	0,57 – 1,01
Creatinina (mg/dL)	0,54	0,175	0,057	0,28 – 1,02
Glicemia (mg/dL)	0,99	0,002	0,140	0,99 – 1,00

Colesterol total (mg/dL)	1,00	0,001	0,013	1,00 – 1,01
Triglicéridos (mg/dL)	0,99	0,001	0,945	0,99 – 1,00
c-HDL (mg/dL)	1,00	0,004	0,754	0,99 – 1,01
c-LDL (mg/dL)	1,00	0,001	0,006	1,00 – 1,01
IMC (kg/m ²)	1,02	0,011	0,026	1,00 – 1,04
PAS (mm Hg)	0,99	0,003	0,931	0,99 – 1,00
PAD (mm Hg)	0,99	0,005	0,421	0,98 – 1,00
TFGe (mL/min/1,73m ²)	0,99	0,003	0,016	0,98 – 0,99
Circunferencia cintura (cm)	1,00	0,004	0,873	0,99 – 1,01
Circunferencia cadera (cm)	1,01	0,001	0,151	0,99 – 1,02
Tg/c-HDL (mg/dL)	0,99	0,012	0,692	0,97 – 1,02
Hipertensión (no)	0,95	0,123	0,705	0,74 – 1,23
Diabetes	0,68	0,173	0,132	0,42 – 1,12
METs/semana	0,99	0,000	0,476	0,99 – 1,00

Tras obtener el modelo final y de acuerdo a las covariables basales ajustadas en el mismo, se predijo la probabilidad de participar en la evaluación prospectiva (tabla 13). Con esta probabilidad se ajustaron los modelos multivariantes en los que evaluó la asociación entre la razón Tg/c-HDL – ERC y la TFGe en la población de estudio.

Tabla 13. Modelo final para predecir la participación en el seguimiento 2013-2016.

Variable	Odds Ratio	Error Estándar	Valor p	IC 95%
Sexo (hombre)	0,74	0,105	0,033	0,56 – 0,97
Edad	1,01	0,005	0,009	1,00 – 1,02
Estado Civil (soltero)				
Casado	1,36	0,221	0,061	0,98 – 1,87
Viudo	1,31	0,347	0,301	0,78 – 2,21
Divorciado/separado	0,98	0,243	0,948	0,60 – 1,59
Unión libre	1,13	0,202	0,506	0,79 – 1,60
Afiliación a seguridad social (beneficiario)				
Cotizante	0,84	0,137	0,296	0,61 – 1,16
Ninguno	0,93	0,144	0,656	0,69 – 1,26
Percepción del estado de salud (excelente)				
Bueno	1,08	0,203	0,687	0,75 – 1,56
Regular	1,00	0,205	0,992	0,67 – 1,49
Malo	1,60	0,678	0,262	0,60 – 3,68
Sentirse enfermo en el último año (no)				
Si	0,98	0,155	0,941	0,73 – 1,34

9.3 ANÁLISIS BIVARIADOS

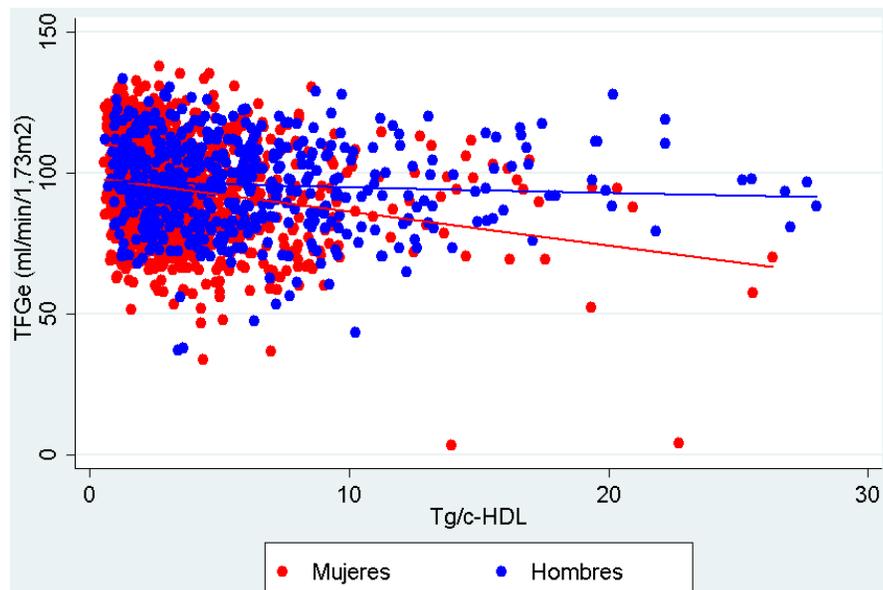
Al evaluar gráficamente la relación entre la TFGe y la razón en la forma continua se encontró que el efecto de la última sobre la tasa estimada desaparece al estratificar por sexo (Gráfico 8). Esto se evidencia con las líneas de predicción que revelan que no existen cambios al incrementarse los valores de Tg/c-HDL, aunque para valores más elevados la TFGe de las mujeres es ligeramente mayor a la de los hombres. Debido a lo anterior, no pudo concluirse que gráficamente el incremento en la razón se relacionaría con disminución en la tasa estimada al estratificarse por sexo. Algo similar ocurre con la relación según grupos de edad (Gráfico 9); en los menores de 30 años la tasa es mayor, en los menores de 40 decae un poco mientras que en los de 59 años o más disminuye en mayor grado. No obstante, las diferencias encontradas en la tasa estimada por grupos de edad se mantienen independientemente de los niveles de los lípidos evaluados, por lo que podrían atribuirse a efectos de la edad sobre la función renal. Lo anterior, sugeriría que en la muestra estudiada no existe asociación aparente entre la TFGe y la razón Tg/c-HDL.

Como parte del análisis exploratorio se realizó una regresión no paramétrica polinomial local para tratar de identificar la asociación entre la TFGe y la razón Tg/c-HDL; sin embargo, no se encontró una función clara. Lo anterior con el fin de descartar que pudiera existir una relación no lineal entre las variables antes mencionadas. La gráfica para esta regresión (Gráfico 10) no permitió identificar relaciones no lineales entre la asociación evaluada. A partir de esto se pudo descartar la necesidad de llevar a cabo regresiones no lineales para la variable de exposición principal en la forma continua. Esta regresión polinomial se repitió de forma estratificada dentro de cada categoría de variables confusoras sin evidenciar cambios aparentes, ni evidenciar ninguna función de relación condicionado a ninguna variable independiente.

Por otro lado, se observó en la población estudiada una disminución en la media de la TFGe en los grupos de edad; así para el de 19-28 se estimó en 110,1 ml/min/1,73m²; en el

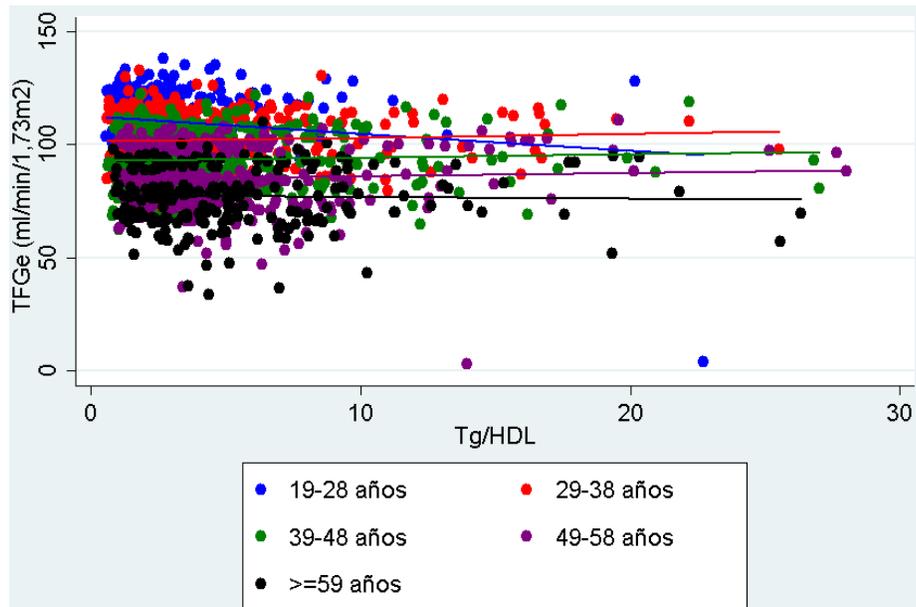
de 29-38 102,1 ml/min/1,73m²; 39-48 93,7 ml/min/1,73m²; 49-58 85,6 ml/min/1,73m² y finalmente en los ≥59 años se redujo a 77,1 ml/min/1,73m². Las diferencias anteriores resultaron además estadísticamente significativas (valor p <0,001).

Gráfico 8. Relación entre la TFGe y la razón Tg/c-HDL continua según sexo en adultos participantes en INEFAC I, 2007.



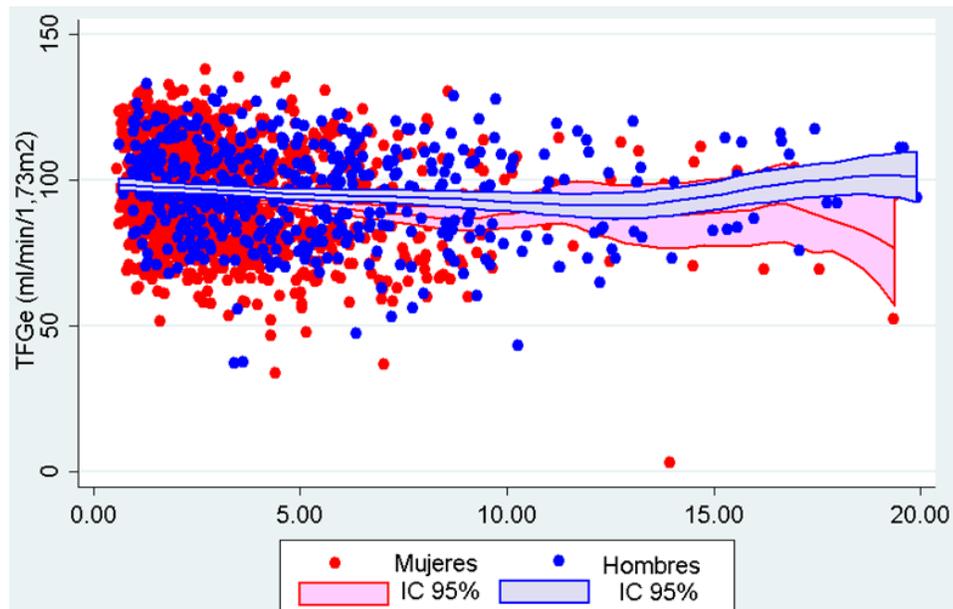
Fuente: Autor

Gráfico 9. Relación entre la TFGe y la razón Tg/c-HDL continua según grupos de edad en adultos participantes en INEFAC I, 2007.



Fuente: Autor

Gráfico 10. Regresión polinomial local entre la TFGe y Tg/c-HDL continua según sexo en adultos participantes en INEFAC I, 2007.



Fuente: Autor

9.4 ANÁLISIS MULTIVARIANTE

9.4.1. Modelo de incidencia. El primer modelo a evaluar se refería al de las covariables que junto con la razón Tg/c-HDL se asociaban con la incidencia de ERC en la cohorte INEFAC (tabla14). Para el modelo final se incluyeron las variables que según estudios previos sobre el tema y la literatura al respecto se asocian con la ERC y se realizó el ajuste por participación^{214, 215, 216, 217}. En la siguiente tabla se comparan simultáneamente el modelo ajustado y no ajustado. De manera general no se observan grandes variaciones en los estimadores, exceptuando el RR para el sexo y la hipertensión que se incrementaron aproximadamente dos veces sin el ajuste.

Tabla 14. Modelo final de la asociación Tg/c-HDL y la incidencia de ERC en INEFAC 2007-2016.

Variable	Modelo ajustado			Modelo sin ajustar		
	Riesgo Relativo	Valor p	IC 95%	Riesgo Relativo	Valor p	IC 95%
Tg/c-HDL (>3,75)	0,95	0,587	0,78 – 1,14	1,00	0,985	0,85 – 1,17
Sexo: hombre	3,88	0,309	0,28 – 53,0	6,04	0,089	0,76 – 48,1
Edad	1,16	0,013	1,03 – 1,31	1,09	0,023	1,01 – 1,18
Raza (blanca)						
Mestiza	4,26	0,208	0,44 – 40,8	4,67	0,152	0,56 – 38,6
Afrodescendiente	3,68 ⁻⁷	0,998	NE*	2,88 ⁻⁷	0,996	NE*
Consumo de tabaco (nunca)						
Anterior	0,32	0,298	0,04 – 2,71	0,32	0,233	0,05 – 2,08
Actual	0,54	0,632	0,04 – 6,54	1,04	0,968	0,16 – 6,89
Consumo de alcohol (si)	0,72	0,747	0,10 – 5,12	0,52	0,481	0,08 – 3,23
Circunferencia cintura (cm)						
Hipertensión (si)	1,63	0,566	0,31 – 8,57	3,57	0,099	0,79 – 16,1
Diabetes (si)	3,09 ⁻⁸	0,991	NE*	1,28	0,808	0,18 – 9,24
METs (AF insuficiente)						
AF moderada	2,69 ⁻⁸	0,980	NE*	4,82 ⁻⁸	0,977	NE*
AF alta	0,41	0,303	0,07 – 2,23	0,53	0,378	0,13 – 2,16

* NE: no estimable debido al bajo número de casos incidentes

Fuente: Autor

²¹⁴ TSURUYA K, YOSHIDA H, NAGATA M, KITAZONO T, HIRAKATA H, ISEKI K, Op. Cit.

²¹⁵ FOX CS, LARSON MG, LEIP EP, CULLETON B, WILSON PWF, LEVY D, Op. Cit.

²¹⁶ LO JC, GO AS, CHANDRA M, FAN D, KAYSEN GA, Op. Cit.

²¹⁷ JI B, ZHANG S, GONG L, WANG Z, REN W, LI Q, Op. Cit.

En la tabla anterior se encontró que a excepción de la edad, ninguna variable resultó estadísticamente significativa en la asociación evaluada. Incluso la variable independiente principal, que había resultado asociada en el análisis bivariado, obtuvo un valor p elevado en este modelo. Dicho esto, se empezó a reconsiderar si realmente la asociación estudiada existía en el presente estudio por lo que se decidió abordar otros enfoques, que se presentarán en detalle en las próximas páginas, a fin de confirmar o refutar los resultados iniciales.

9.4.1.1. Diagnóstico del modelo de incidencia de ERC. La especificación del modelo final para la asociación Tg/c-HDL y la incidencia de ERC indicó que presentaba un buen ajuste, por lo que la función de enlace log del modelo binario es la adecuada en este caso. Se observa en la tabla 15 que para la variable creada $\hat{\mu}$ y el cuadrado de esta ($\hat{\mu}^2$), la significancia y no significancia estadística respectivamente sugieren que las variables ingresadas al modelo predicen apropiadamente la incidencia del desenlace.

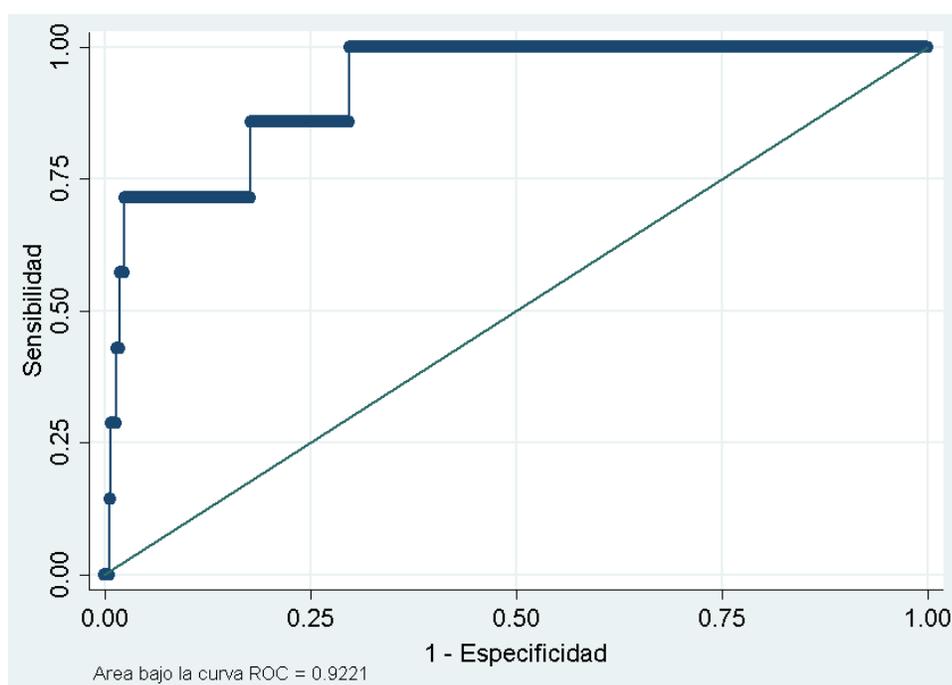
Tabla 15. Linktest del modelo Tg/c-HDL – incidencia ERC.

Enlace	Coficiente	Error estándar	Valor p	IC 95%
$\hat{\mu}$	1,212	0,368	0,001	0,49 – 1,93
$\hat{\mu}^2$	0,018	0,019	0,326	-0,018 – 0,056
$\hat{\mu}_{cons}$	0,543	1,116	0,626	-1,64 – 2,73

Fuente: Autor

Tras estudiar la especificación del modelo, se encontró que el área bajo la curva receptor–operador (ROC) confirmó los resultados previamente mencionados (Gráfico 11). Acorde con esta, el modelo con las covariables predice de forma correcta el 92,21% de los casos incidentes de ERC en la población estudiada. Sumado a lo anterior, al evaluar las variables incluidas mediante el factor de inflación de la varianza, se pudo identificar que ninguna de estas presentaba colinealidad y que por lo tanto, era prudente mantenerlas todas en el análisis (tabla 16).

Gráfico 11. Curva ROC del modelo Tg/c-HDL – incidencia ERC



Fuente: Autor

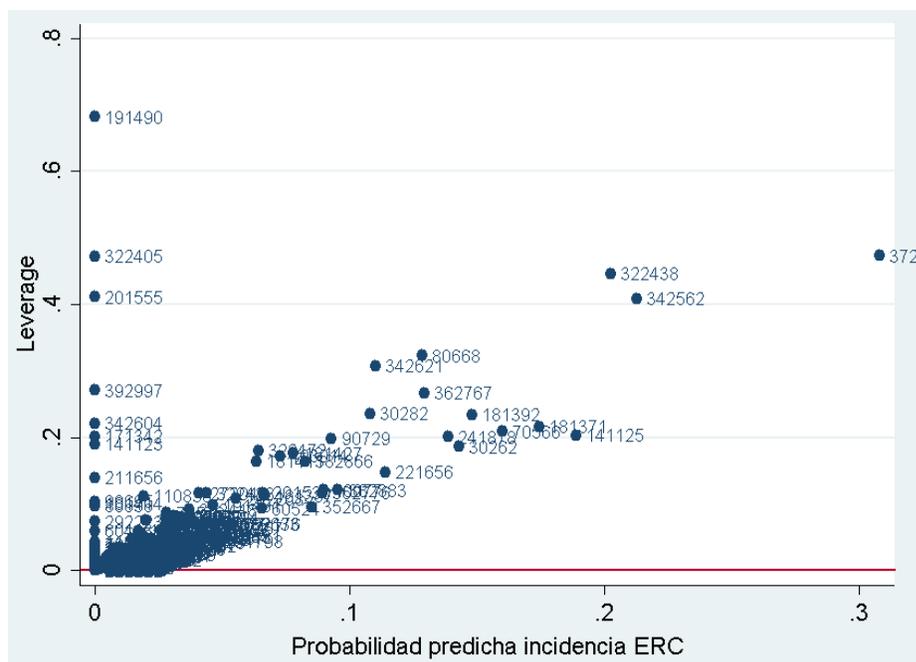
Tabla 16. Factor de inflación de la varianza (VIF) para el modelo de incidencia

Variable	VIF	1/VIF
Tg/c-HDL (mg/dL)	1,25	0,800742
Sexo: hombre	2,24	0,447178
Edad	3,08	0,324951
Raza (blanca)		
Mestiza	1,10	0,911318
Afrodescendiente	1,02	0,977194
Consumo de tabaco (nunca)		
Anterior	1,17	0,854218
Actual	1,15	0,866161
Circunferencia cintura (cm)	2,42	0,412494
Hipertensión (si)	1,31	0,762970
Diabetes (si)	1,07	0,930943
METs (AF insuficiente)		
AF moderada	1,20	0,833705
AF alta	1,23	0,814244
Obesidad	1,83	0,546155
Alcohol	1,24	0,809700
Participación	3,90	0,256305
Promedio del VIF	1,64	

Fuente: Autor

9.4.2.1. Evaluación de datos influyentes. La gráfica 12 muestra un participante con un valor elevado de residuales leverage (191490) pero con baja probabilidad predicha; otro de los valores extremos corresponde al 372845 con alto valor para la probabilidad pero con uno medio para los residuales. Al retirar cada uno de puntos y correr el modelo nuevamente, se observó que los coeficientes no presentaron variaciones mayores al 30%, por lo que no se consideraron datos influyentes.

Gráfico 12. Valores Leverage Pregibon – Probabilidad predicha de incidencia de ERC



Fuente: Autor

9.4.2. Modelo de regresión lineal 1. Según se mencionó en páginas anteriores, adicional al modelo de incidencia para la ERC, se valoraron otros con diferentes enfoques a fin de verificar los resultados preliminares. El primero de ellos consistió en evaluar la TFGe en su forma continua junto con todas las variables basales consideradas predictoras de la disminución de la función renal. Según se observa en el gráfico 7, existe una aparente relación lineal entre la TFGe y la razón Tg/c-HDL, motivo por el cual se procedió a evaluar un modelo de regresión lineal con las variables analizadas en el primer modelo de

regresión binaria para la incidencia. Nuevamente, se compararon los modelos con y sin el ajuste por participación (tabla 17). En este modelo se reemplazó la variable circunferencia de cadera por la cintura, puesto que resultaba en una mejor especificación y ajuste del mismo.

Tabla 17. Modelo de regresión lineal múltiple entre la TFGe continua y la razón Tg/c-HDL

Variable	Modelo sin ajustar			Modelo ajustado		
	Coef.	Valor p	IC 95%	Coef.	Valor p	IC 95%
Tg/c-HDL (mg/dL)	0,01	0,960	-0,27 ; 0,28	-0,06	0,720	-0,39 ; 0,22
Sexo: hombre	-4,29	0,003	-7,13 ; -1,45	-1,34	0,532	-5,56 ; 2,87
Edad	-0,83	<0,001	-0,93 ; -0,73	-0,98	<0,001	-1,15 ; -0,80
Raza (blanca)						
Mestiza	-1,58	0,194	-3,97 ; 0,81	-1,72	0,259	-4,72 ; 1,27
Afrodescendiente	-7,42	0,205	-18,9 ; 4,07	-20,5	0,011	-36,2 ; 4,71
Consumo de tabaco (nunca)						
Anterior	0,68	0,646	-2,23 ; 3,59	-0,78	0,676	-2,44 ; 2,89
Actual	1,44	0,394	-1,87 ; 4,75	1,09	0,621	-3,25 ; 5,44
Consumo de alcohol (si)	-1,61	0,238	-4,28 ; 1,06	-1,04	0,530	-4,29 ; 2,21
Circunferencia cadera (cm)	-0,10	0,223	-0,27 ; 0,06	-0,26	0,016	-0,47 ; -0,05
Hipertensión (si)	-0,10	0,950	-3,38 ; 3,17	1,27	0,484	-2,48 ; 5,22
Diabetes (si)	6,86	0,043	0,22 ; 13,5	11,5	0,003	4,04 ; 19,0
METs (AF insuficiente)						
AF moderada	2,60	0,077	-0,28 ; 5,48	3,32	0,073	-0,32 ; 6,97
AF alta	-0,1	0,960	-2,58 ; 2,45	1,81	0,256	-1,32 ; 4,95

Fuente: Autor

Si bien los coeficientes no se modifican drásticamente tras el ajuste por participación si se observan algunas variaciones en cuanto a la significancia estadística del sexo, la categoría de la raza afrodescendiente y la circunferencia de la cadera. A pesar de las diferencias, se optó por el modelo ajustado pues el sexo es una de las variables que se asoció con las pérdidas en el seguimiento; de esta forma se controla el potencial sesgo de selección. Se puede apreciar que la edad, la raza afro y la circunferencia de cadera, contrario a lo que sucede con la diabetes, se asociaron significativamente de manera inversa con el desenlace: el promedio de la TFGe disminuye aproximadamente 1 ml/min/1,73m² por

cada año de incremento en la edad. En las personas afrodescendientes, el promedio de la TFGe es 20,5 ml/min/1,73m² menor con respecto a aquellos de raza blanca, mientras que por cada centímetro adicional en la circunferencia de la cadera la tasa estimada decae 0,26 unidades. Por otro lado, según el modelo ajustado, la media del desenlace resultó superior en 11,5 ml/min/1,73m² en los diabéticos al compararse con los no diabéticos. Entre las otras covariables evaluadas ninguna mostró asociación lineal con la tasa de filtración evaluada en INEFAC II.

9.4.2.1. Diagnóstico del modelo de regresión lineal 1

9.4.2.1.1. Especificación del modelo

Tabla 18. Linktest del modelo de regresión lineal 1.

Enlace	Coficiente	Error estándar	Valor p	IC 95%
_hat	2,146	0,911	0,019	0,35 – 3,94
_hatsq	-0,006	0,005	0,208	-0,015 – 0,003
_cons	-53,57	42,910	0,213	-137,9 – 30,8

Fuente: Autor

9.4.2.1.2. Colinealidad

Tabla 19. Factor de inflación de la varianza (VIF) para el primer modelo de regresión lineal.

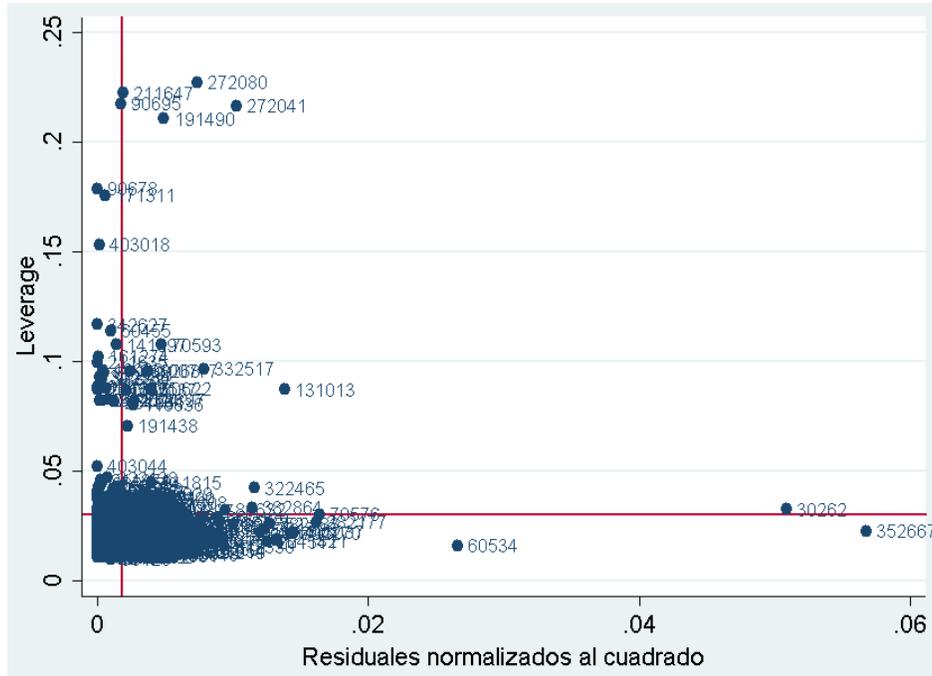
Variable	VIF	1/VIF
Tg/c-HDL (mg/dL)	1,15	0,869283
Sexo: hombre	1,89	0,530095
Edad	2,72	0,368305
Raza (blanca)		
Mestiza	1,10	0,905937
Afrodescendiente	1,07	0,932426
Consumo de tabaco (nunca)		
Anterior	1,21	0,827879
Actual	1,21	0,825715
Consumo de alcohol		0,800928
Circunferencia cadera (cm)	2,14	0,466333
Hipertensión (si)	1,27	0,787360
Diabetes (si)	1,10	0,909380
METs (AF insuficiente)		
AF moderada	1,19	0,839237
AF alta	1,23	0,811207
Obesidad	2,11	0,473631
Alcohol	1,25	0,800928
Participación	3,21	0,311789
Promedio del VIF	1,56	

Fuente: Autor

La evaluación de la especificación del modelo y de la inflación de la varianza señalan que las variables incluidas predicen correctamente los cambios en la TFGe en el seguimiento de la cohorte sin que se presente colinealidad entre alguna de las covariables que componen el modelo final (tablas 18 y 19).

9.4.2.1.3 Datos inusuales e influyentes

Gráfico 13. Residuales normalizados vs leverage para el modelo de regresión lineal 1.



Fuente: Autor

La gráfica deja en evidencia algunos puntos con valores altos para los residuales normalizados y el leverage, al inspeccionar cada uno de estos participantes se encontró que correspondían a observaciones con valores inusuales para la TFGe, la razón Tg/c-HDL o para alguna de las variables del modelo. Esto se corroboró con la gráfica de los DFBetas en la que se aprecia un dato que pudiera tener un efecto sobre los coeficientes estimados, pero que al revisar en detalle se identificó que dicho valor se debía a una no respuesta de las categorías de la raza (afro) y que al eliminar la observación el estimador no variaba en más del 30%. Con esto se concluyó que no existían datos influyentes en el modelo obtenido (gráfico 14).

Gráfico 14. DFBetas para el modelo de regresión lineal 1.

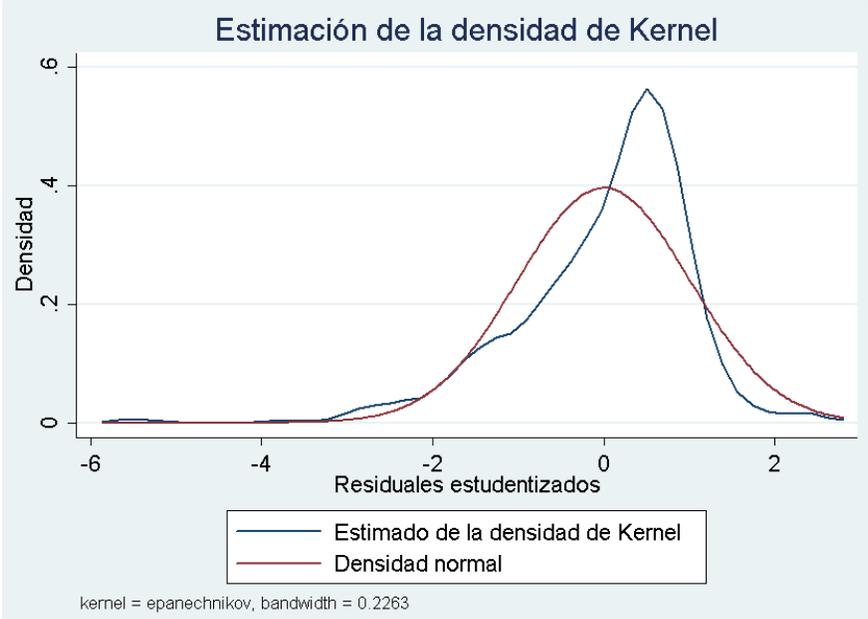


Fuente: Autor

9.4.2.1.4. Normalidad y linealidad de los residuales

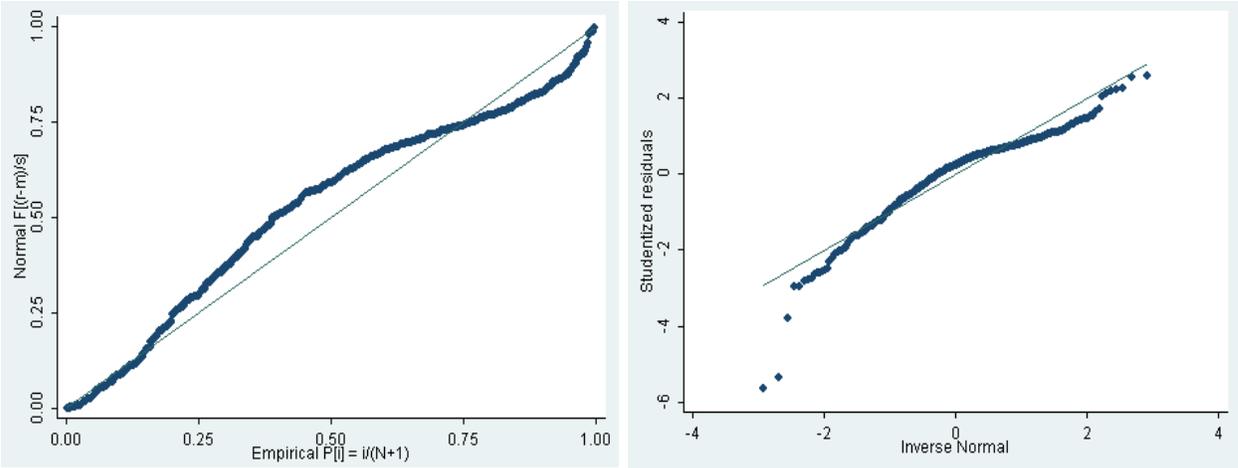
Los residuales mostraron una distribución no normal gráfica y estadísticamente, por lo que se debe tener cautela al momento de interpretar los resultados. Sin embargo, esto no invalida los hallazgos si se toma en cuenta el cumplimiento de los demás supuestos necesarios para los modelos de regresión lineal (gráfica 15 y 16). Algo similar se encontró en la gráfica 17, pues allí se muestra que los residuales no presentan una relación de linealidad clara con la razón y se observa un agrupamiento para valores <10 en Tg/c-HDL, pese a que en el análisis exploratorio si se evidenció un patrón lineal entre la tasa estimada y la variable independiente principal.

Gráfica 15. Normalidad de los residuos estudentizados del modelo de regresión lineal 1 versus la distribución normal de Kernel



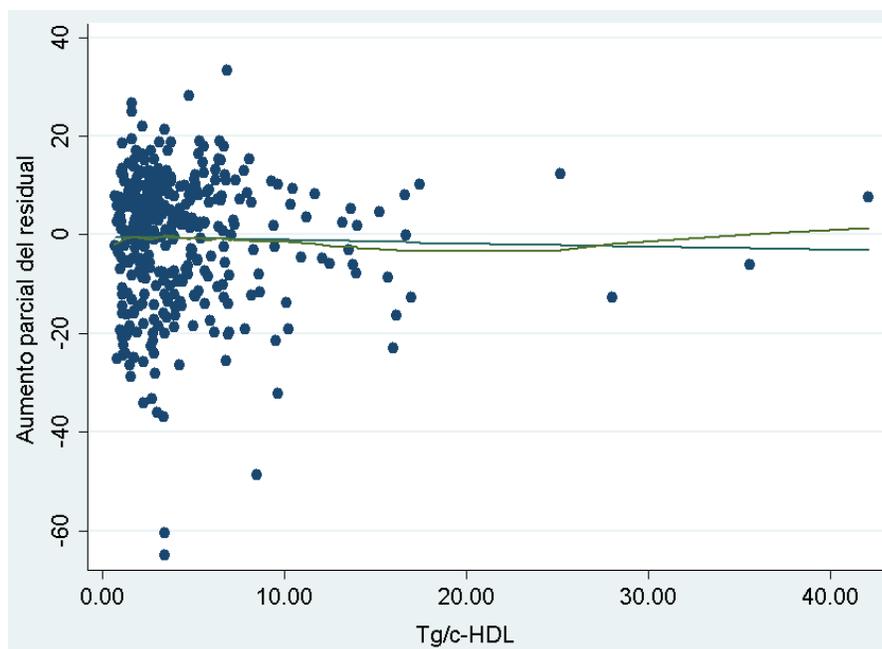
Fuente: Autor

Gráfico 16. Distribuciones de los residuos de modelo de regresión lineal 1.



Fuente: Autor

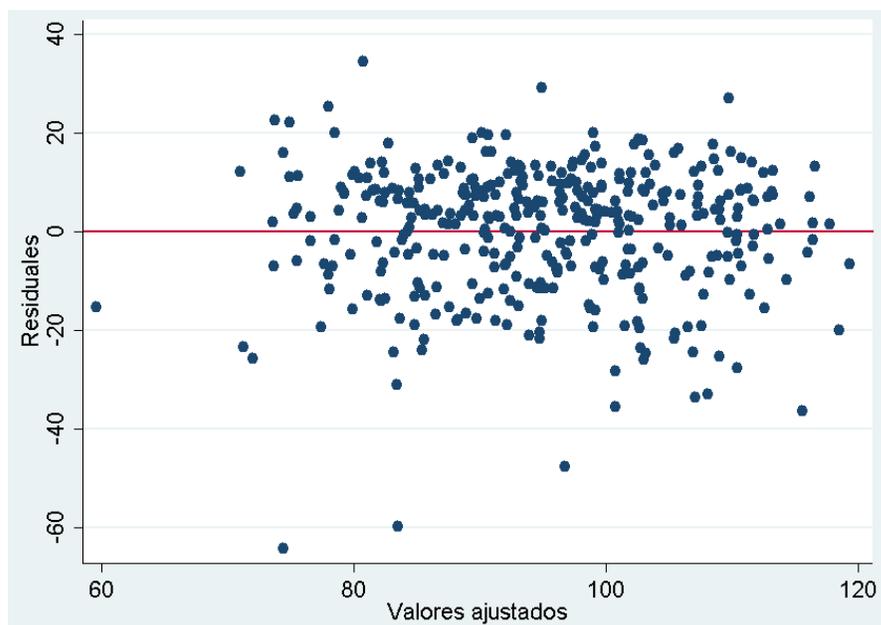
Gráfico 17. Residuales aumentados parcialmente versus Tg/c-HDL del primer modelo de regresión lineal.



Fuente: Autor

9.4.2.1.5. Homocedasticidad

Gráfico 18. Homogeneidad de las varianzas de residuales del primer modelo de regresión lineal.



Fuente: Autor

9.4.3. Modelo de regresión lineal 2. El segundo enfoque se llevó a cabo con la variación en la TFGe entre la medición basal y la del seguimiento: el delta de la tasa estimada. De nuevo se utilizó un modelo de regresión lineal múltiple, similar al primero, que se expone a continuación:

Tabla 20. Modelo de regresión lineal múltiple entre el delta de la TFGe y la razón Tg/c-HDL

Variable	Modelo sin ajustar			Modelo ajustado		
	Coef.	Valor p	IC 95%	Coef.	Valor p	IC 95%
Tg/c-HDL (mg/dL)	0,21	0,147	-0,07 ; 0,49	0,24	0,154	-0,09 ; 0,58
Sexo: hombre	5,18	<0,001	2,29 ; 8,07	5,32	0,012	1,19 ; 9,43
Edad	0,01	0,765	-0,08 ; 0,11	0,04	0,637	-0,12 ; 0,19
Raza (blanca)						
Mestiza	2,86	0,016	0,53 ; 5,18	3,48	0,019	0,58 ; 6,38
Afrodescendiente	2,59	0,650	-8,61 ; 13,8	7,70	0,319	-7,48 ; 22,9
Consumo de tabaco (nunca)						
Anterior	-1,67	0,251	-4,54 ; 1,19	-1,46	0,423	-5,04 ; 2,12
Actual	0,17	0,919	-3,12 ; 3,47	-0,72	0,740	-4,99 ; 3,55
Consumo de alcohol (si)	1,47	0,273	-1,16 ; 4,09	1,70	0,290	-1,45 ; 4,85
Circunferencia cintura (cm)	-0,09	0,187	-0,25 ; 0,05	-0,06	0,534	-0,24 ; 0,12
Hipertensión (si)	0,11	0,947	-3,11 ; 3,32	-0,82	0,665	-4,56 ; 2,92
Diabetes (si)	-2,67	0,432	-9,35 ; 4,01	-5,27	0,168	-12,8 ; 2,23
METs (AF insuficiente)						
AF moderada	-3,72	0,010	-6,56 ; -0,88	-5,18	0,004	-8,75 ; -1,62
AF alta	-2,33	0,065	-4,79 ; 0,14	-2,81	0,071	-5,86 ; 0,24

Fuente: Autor

La tabla 20 nos permite identificar que las mayores variaciones entre los coeficientes ajustados y no ajustados se presentaron para la raza, la hipertensión, la diabetes y el consumo actual de tabaco. Pese a ello se continuó trabajando con el ajuste, por las razones expuestas previamente. Se encontró que los hombres presentaban una disminución de 5,32 ml/min/1,73m² en la tasa estimada en el seguimiento frente a la basal, al compararse con los cambios de las mujeres. La edad fue otra de las variables asociadas, aunque dicho cambio resultó clínicamente despreciable. En este último modelo se identificó además que los mestizos presentaron un incremento en el delta de la tasa de 3,48 ml/min/1,73m² con referencia a los que se consideraban blancos. El valor positivo del

coeficiente indica que la TFGe en la evaluación 2 fue menor que la basal (dado que se generó con la sustracción de la TFGe2 de la TFGe1), por lo tanto, que la función renal decayó con el pasar del tiempo en este grupo racial.

Contrario a los modelos anteriores, en este se obtuvo asociación entre la actividad física semanal (mets) y el cambio en la tasa: los que la realizaban con moderada intensidad tuvieron un aumento en la TFGe final, dado por el signo negativo del coeficiente, en comparación con aquellos que no realizaban ningún tipo de actividad.

9.4.3.1. Diagnóstico del modelo de regresión lineal 2

9.4.3.1.1 Especificación del modelo

Tabla 21. Linktest del modelo de regresión lineal 2.

Enlace	Coficiente	Error estándar	Valor p	IC 95%
_hat	1,178	0,204	<0,001	0,78 – 1,58
_hatsq	0,037	0,026	0,157	-0,01 – 0,09
_cons	-0,44	0,879	0,617	-2,17 – 1,29

Fuente: Autor

9.4.3.1.2. Colinealidad

Tabla 22. Factor de inflación de la varianza (VIF) para el segundo modelo de regresión lineal.

Variable	VIF	1/VIF
Tg/c-HDL (mg/dL)	1,25	0,799101
Sexo: hombre	1,92	0,520231
Edad	2,31	0,432447
Raza (blanca)		
Mestiza	1,05	0,950419
Afrodescendiente	1,08	0,927194
Consumo de tabaco (nunca)		
Anterior	1,21	0,825657
Actual	1,22	0,820902
Consumo de alcohol	1,24	0,813452
Circunferencia cintura (cm)	2,34	0,427934
Hipertensión (si)	1,28	0,783875
Diabetes (si)	1,11	0,901102
METs (AF insuficiente)		
AF moderada	1,19	0,841690
AF alta	1,23	0,815864
Obesidad	1,85	0,544131
Alcohol	1,24	0,809663
Participación	2,52	0,396362
Promedio del VIF	1,52	

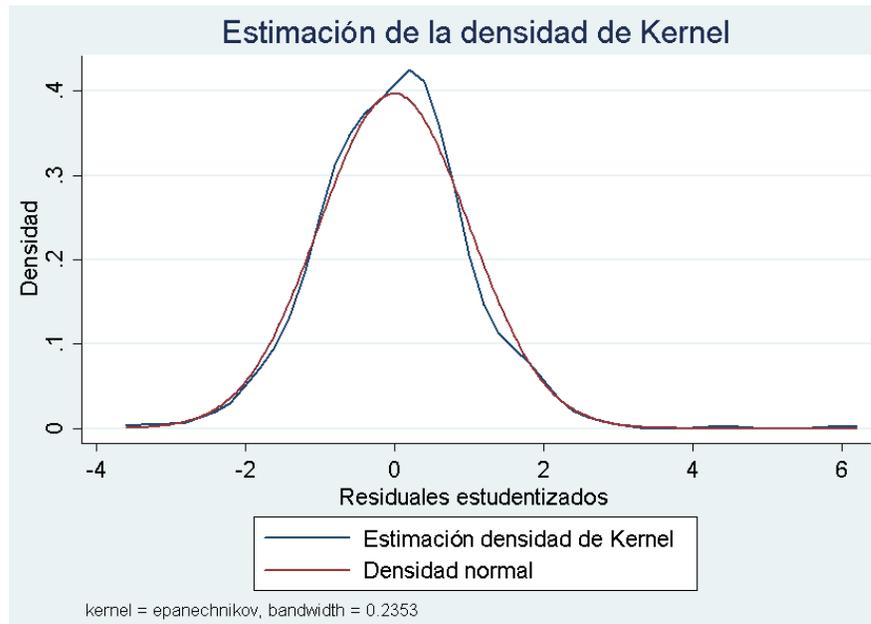
Tampoco se encontró colinealidad entre las variables que componen el modelo (tabla 22), similar a lo encontrado en el primer modelo de regresión lineal. Lo anterior junto con los resultados de la especificación del modelo, señalan la inclusión de las variables que predicen acertadamente los cambios en la TFG_e (tabla 21).

9.4.3.1.3 Datos inusuales e influyentes

De forma similar al gráfico 13 del modelo de regresión anterior, la gráfica de los residuales normalizados muestra los mismos puntos con alto leverage, que al inspeccionarse revelaron que no tenían gran influencia sobre los estimadores (gráfico 19). El otro valor extremo se observó en el gráfico 20 para los DFBetas; una vez más y tras la verificación de los modelos excluyendo estos puntos, se consideraron como no influyentes.

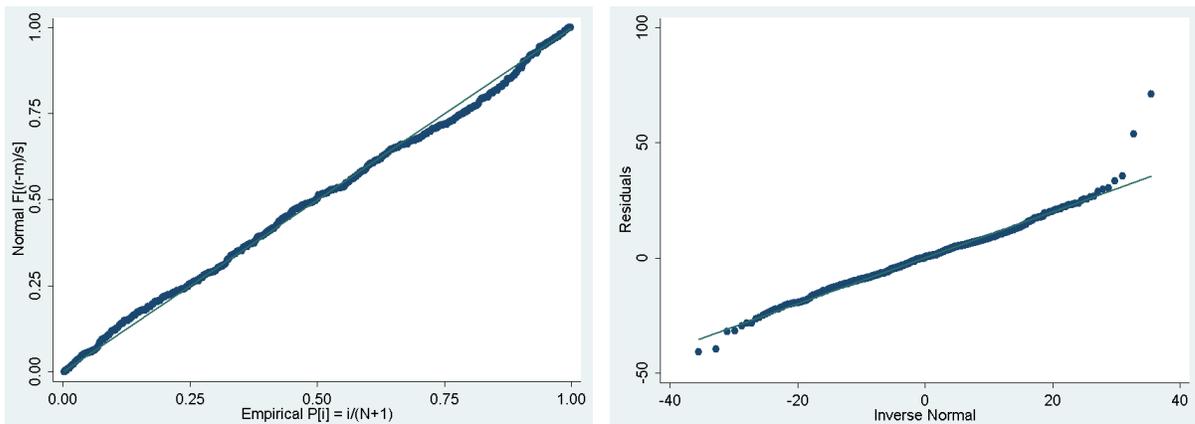
9.4.3.1.4 Normalidad y linealidad de los residuales

Gráfico 21. Normalidad de los residuales estudentizados del modelo de regresión lineal 2 versus la distribución normal de Kernel



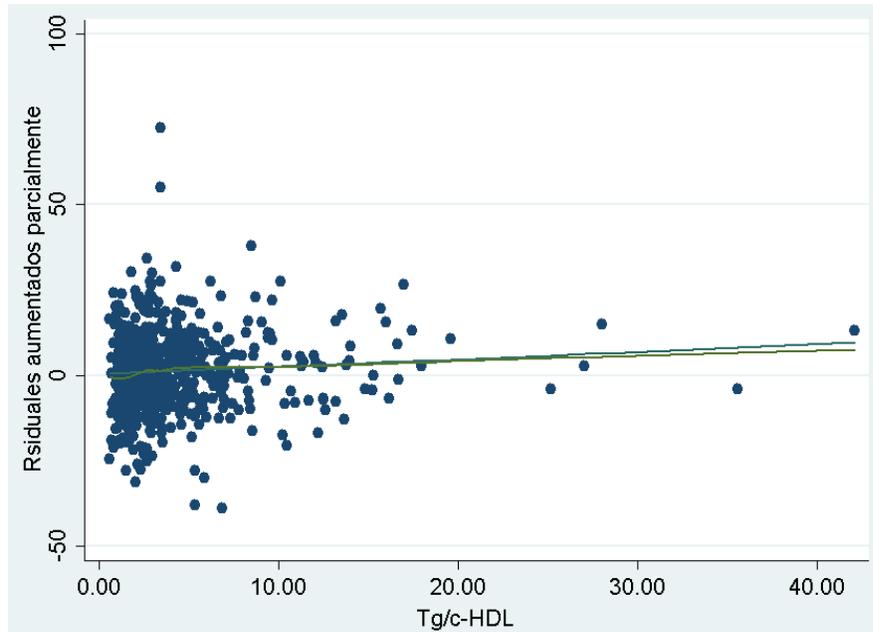
Fuente: Autor

Gráfico 22. Distribuciones de los residuos de modelo de regresión lineal 2.



Fuente: Autor

Gráfico 23. Residuales aumentados parcialmente versus Tg/c-HDL del segundo modelo de regresión lineal.



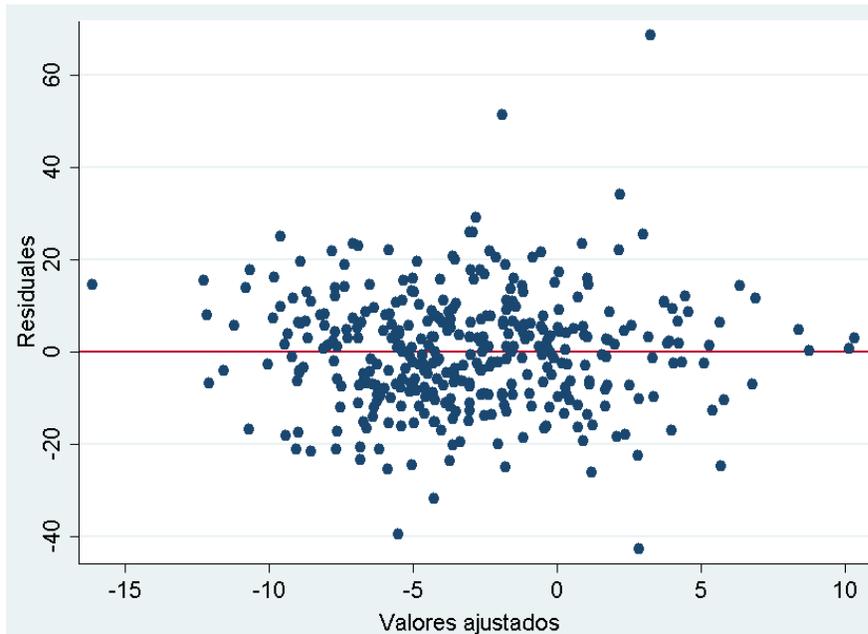
Fuente: Autor

Contrario a lo hallado en el primer modelo de regresión lineal, los residuales para el delta de la tasa tuvieron una distribución más simétrica, aproximadamente normal, al tomarse como referencia la distribución de Kernel (gráfico 21). Lo anterior, a pesar de que algunos valores podrían estar haciendo ruido hacia el lado derecho de la curva, sin llegar a ser problemáticos para el cumplimiento del supuesto (gráfico 22).

En lo que a la linealidad respecta, los residuales del segundo modelo lineal evidenciaron un patrón más acorde a esta distribución, siguiendo muy de cerca a la línea de regresión, aunque de forma similar con presencia de un agrupamiento hacia los valores bajos de la razón (gráfico 23).

9.4.3.1.5 Homocedasticidad

Gráfico 24. Homogeneidad de las varianzas de residuales del segundo modelo de regresión lineal



Fuente: Autor

Otra de las asunciones que se cumple en este caso es la de la homocedasticidad (gráfico 24). Si bien en el gráfico superior se observa un patrón hacia el centro, el test de Breusch-Pagan indicó que las varianzas de los residuales se encontraban homogéneas (valor $p = 0,075$).

Una vez presentados los tres modelos junto con sus resultados, a fin de dar cumplimiento a los objetivos planteados en el presente estudio, se encontró para cada uno de ellos que se satisfacen la mayoría de los supuestos. Igualmente, la evaluación y el diagnóstico realizados verificaron la pertinencia de cada uno de los enfoques abordados. En ninguno de los casos los estimadores resultaron estadísticamente significativos tras el ajuste por las principales covariables. Pese a que en los modelos de regresión lineal la variable

respuesta se tomó en diferentes formas funcionales, las variaciones en los coeficientes no superaron el 5% entre uno y otro. La edad se encontró asociada tanto con la incidencia de la enfermedad como con la TFGe continua, mientras que la raza lo fue para la categoría mestizos en el primer modelo lineal y para los afrodescendientes en el segundo. La hipertensión y la diabetes, contrario a lo esperado, no se asociaron en el presente estudio con la incidencia de ERC, aunque este último factor se encontró como predictor de los cambios en la tasa estimada.

De acuerdo a los hallazgos aquí obtenidos, la asociación evaluada podría estar confundida por la edad, tal como se observó en la gráfica 9 y en las tablas 14 y 17, pues en condiciones normales, incluso sin el evento, el riñón disminuye paulatinamente su capacidad de filtración con el paso de los años²¹⁸. De no ser este el caso, podría tratarse de que dicha asociación no existiera en la población estudiada o no se contara con la suficiente muestra para llevar a cabo el análisis, pues como se aprecia en la figura 3 hasta el momento solo se ha contactado el 43% de los participantes en INEFAC I.

²¹⁸ THE NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, Op. Cit.

10. DISCUSIÓN

La asociación entre la ERC y la razón Tg/c-HDL, evaluada en el presente estudio, no resultó estadísticamente significativa. Una de las explicaciones de este resultado podría ser el bajo número de eventos (prevalentes e incidentes) encontrados en la muestra del estudio. En consecuencia, la asociación evaluada requeriría un mayor número de muestra con estas mismas estimaciones o, alternativamente, mayor número de casos con ese mismo tamaño de muestra. Esto con el fin de encontrar alguna diferencia estadísticamente significativa, en el caso de que existiera, es decir asumiendo que la hipótesis nula fuera falsa. Con base en lo anterior, podríamos encontrarnos ante un potencial error tipo II en este trabajo a lo cual se le debería sumar la falta de poder (a posteriori resultó de 67,5%) que podrían haber contribuido a la no detección de la asociación evaluada. Sin embargo, debe aclararse que esto sería sólo si partimos del supuesto de que la asociación realmente existe, y que tal vez es lo suficientemente débil para no ser detectada con el poder del presente estudio^{219, 220, 221, 222}, respecto a lo cual, es justo decir que precisamente la evidencia en la actualidad al respecto aún no es concluyente^{223, 224}.

Otra posible explicación de la no reproducibilidad en este trabajo de lo hallado en algunos estudios previos podría ser la existencia de diferencias intrínsecas debidas a la heterogeneidad biológica en la población estudiada, con respecto a aquellas donde la

²¹⁹ JI B, ZHANG S, GONG L, WANG Z, REN W, LI Q, Op. Cit.

²²⁰ HOU X, WANG C, ZHANG X, ZHAO X, WANG Y, LI C, Op. Cit.

²²¹ WANG F, ZHENG J, YE P, LUO L, BAI Y, XU R, et al. Association of High-Density Lipoprotein Cholesterol with the Estimated Glomerular Filtration Rate in a Community-Based Population. *Plos One*. 2013;8(11):e79738. <http://dx.doi.org/doi:10.1371/journal.pone.0079738>.

²²² YANG T, CHU CH, HSU CH, HSIEH PC, CHUNG TC, BAY CH, et al. Impact of metabolic syndrome on the incidence of chronic kidney disease: A Chinese cohort study. *Nephrology*. 2912;17:532–538.

²²³ JI B, ZHANG S, GONG L, WANG Z, REN W, LI Q, Op. Cit.

²²⁴ HOU X, WANG C, ZHANG X, ZHAO X, WANG Y, LI C, Op. Cit.

asociación ha sido encontrada como estadísticamente significativa^{225, 226, 227, 228}. Entre las últimas, se encuentran principalmente poblaciones coreanas, japonesas y chinas^{229, 230, 231}. Estas diferencias podrían obedecer a la alta prevalencia de diabetes en poblaciones asiáticas, como consecuencia de predisposiciones genéticas, étnicas, así como del alto consumo de alcohol y cigarrillo junto con la baja actividad física. Resultado de lo anterior, en estas poblaciones la diabetes se desarrolla a edades más tempranas, con un menor índice de masa corporal y circunferencia de cintura, comparado con lo hallado en poblaciones no asiáticas²³². Al tomar en cuenta que la diabetes temprana es uno de los principales factores de riesgo para le ERC, este patrón podría actuar como un modificador de efecto para la asociación Tg/c-HDL y la enfermedad renal en estos grupos poblacionales.

Dicho hallazgo podría estar relacionado en población bumanguesa, pues acorde con el segundo modelo de regresión lineal la diabetes resultó ser un predictor de la variación en la TFGe durante el seguimiento de la cohorte. Otra diferencia que ha sido identificada en población oriental corresponde al efecto de las variantes genéticas en algunos Polimorfismos de Nucleótidos Simples (SNPs) sobre los parámetros de los lípidos y de las dislipidemias. Algunos estudios familiares han demostrado que aproximadamente el 50% de las variaciones en c-HDL, c-LDL y colesterol total son determinadas genéticamente²³³. Dichas variantes hereditarias podrían suponer también un factor modificador de la asociación antes mencionada en países asiáticos.

²²⁵ TSURUYA K, YOSHIDA H, NAGATA M, KITAZONO T, HIRAKATA H, ISEKI K, Op. Cit.

²²⁶ TSIMIHODIMOS V, MITROGIANNI Z, ELISAF M, Op. Cit.

²²⁷ HOU X, WANG C, ZHANG X, ZHAO X, WANG Y, LI C, Op. Cit.

²²⁸ MUNTNER P, CORESH J, SMITH C, ECKFELDT J, KLAG M, Op. Cit.

²²⁹ DE BOER IH, ASTOR BC, KRAMER H, PALMAS W, SELIGER SL, SHLIPAK MG, Op. Cit.

²³⁰ TSURUYA K, YOSHIDA H, NAGATA M, KITAZONO T, HIRAKATA H, ISEKI K, Op. Cit.

²³¹ HOU X, WANG C, ZHANG X, ZHAO X, WANG Y, LI C, Op. Cit.

²³² RAMACHANDRAN A, SNEHALATHA C, SHETTY AS, NANDITHA A. Trends in prevalence of diabetes in Asian countries. *World J Diabetes*. 2012;3(6):110–117.

²³³ LIU Y, ZHOU D, ZHANG Z, SONG Y, ZHANG D, ZHAO T, et al. Effects of genetic variants on lipid parameters and dyslipidemia in a Chinese population. *J Lipid Res*. 2011;52(2):354–360.

Por su parte, la población de Bucaramanga podría presentar particularidades que se relacionarían con la asociación Tg/c-HDL – ERC de forma diferencial. En estos grupos se ha conocido que la prevalencia de enfermedad renal es menor, así como la mortalidad por cualquier causa en pacientes diagnosticados previamente comparado con otros grupos étnicos como los asiáticos y los afrodescendientes²³⁴. Adicionalmente, se conoce que en los hispanos la incidencia de la ERC es menor. Esto podría deberse en parte a la menor frecuencia de los principales factores de riesgo, así como a las limitaciones de los servicios de salud que no permiten identificar la enfermedad en fases iniciales²³⁵, lo cual haría más difícil detectar una asociación débil entre Tg/c-HDL y ERC.

Todos los estudios realizados que han evaluado la asociación han sido diseños de corte transversal^{236, 237, 238}; en todos ellos el hallazgo ha resultado positivo, aunque se debe considerar que al momento son solamente tres. Estos estudios se han llevado a cabo en el marco de registros de programas que, como veremos seguidamente, podrían sugerir una sobreestimación de la ERC^{239, 240, 241}. Sin embargo, esta asociación debería confirmarse en estudios de cohortes que permitan evaluar la relación temporal. En los estudios previos donde el resultado ha sido significativo, el incremento de la razón Tg/c-HDL se ha asociado con la disminución en la TFGe; así como con el desarrollo y progresión de la ERC^{242, 243, 244, 245}. Asimismo, se ha afirmado que el incremento en los niveles del cociente

²³⁴ PERALTA CA, SHLIPAK MG, FAN D, ORDOÑEZ J, LASH JP, CHERTOW GM, et al. Risks for End-Stage Renal Disease, Cardiovascular Events, and Death in Hispanic versus Non-Hispanic White Adults with Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:2892–2899

²³⁵ ZHANG QL, ROTHENBACHER D. Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: Systematic review. *BMC Public Health*. 2008;8:117.

²³⁶ TSURUYA K, YOSHIDA H, NAGATA M, KITAZONO T, HIRAKATA H, ISEKI K, Op. Cit.

²³⁷ KIM JY, KANG HT, LEE HR, LEE YJ, SHIM JY, Op. Cit.

²³⁸ KANG HT, SHIM JY, LEE YJ, LEE JE, LINTON JA, KIM JK, et al. Association between the ratio of triglycerides to high-density lipoprotein cholesterol and chronic kidney disease in Korean adults: the 2005 Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Kidney Blood Press Res*. 2011;34(3):173–9.

²³⁹ THE NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, Op. Cit.

²⁴⁰ BAUTISTA LE, OROSTEGUI M, VERA LM, PRADA GE, OROZCO LC, HERRÁN OF

²⁴¹ MÄNTTÄRI M, TIULA E, ALIKOSKI T, MANNINEN V. Effects of Hypertension and Dyslipidemia on the Decline in Renal Function. *Hypertension*. 1995;26:670-675

²⁴² TSURUYA K, YOSHIDA H, NAGATA M, KITAZONO T, HIRAKATA H, ISEKI K, Op. Cit.

Tg/c-HDL, incluso tras ajustar por HTA, diabetes y obesidad, constituye un factor de riesgo independiente para el desarrollo de ERC en ambos sexos²⁴⁶.

En los pacientes con enfermedad renal se presenta una hiperlipidemia secundaria, similar a la encontrada en los casos de resistencia a la insulina. Esta se caracteriza por niveles elevados en sangre de triglicéridos, VLDL, c-LDL y disminución del c-HDL. Tales moléculas contienen complejos lipoproteínicos ricos en apolipoproteína B que constituyen un potencial aterogénico relevante²⁴⁷. A lo anterior se le suma la marcada desregulación de enzimas involucradas en el metabolismo de lípidos, lo cual empeora a medida que la enfermedad renal progresa²⁴⁸. Del mismo modo, se ha encontrado una asociación entre los cuartiles de Tg/c-HDL y algunos marcadores de daño renal como los niveles de proteinuria²⁴⁹. Al ser comparada con otras lipoproteínas, el cociente Tg/c-HDL ha mostrado la mayor correlación con el incremento en los odds del aumento en el grado de excreción de albúmina urinaria y con la ERC misma²⁵⁰.

En población coreana, el aumento en el valor de la razón ha mostrado a su vez incremento en la resistencia a la insulina, incluso tras ajustar por la circunferencia de cintura y otros predictores²⁵¹. Estos desenlaces contribuirían a la mortalidad cardiovascular y por todas las causas. En resumen, las poblaciones estudiadas hasta el momento han estado delimitadas a sociedades orientales, con tamaños de muestras muy elevados y pertenecientes a programas nacionales con seguimientos establecidos, lo cual facilita el

²⁴³ MUNTNER P, CORESH J, SMITH C, ECKFELDT J, KLAG M, Op. Cit.

²⁴⁴ KIM JY, KANG HT, LEE HR, LEE YJ, SHIM JY, Op. Cit.

²⁴⁵ KANG HT, SHIM JY, LEE YJ, LEE JE, LINTON JA, KIM JK, Op. Cit.

²⁴⁶ JHA V, GARCIA-GARCIA G, ISEKI K, LI Z, NAICKER S, PLATTNER B, Op. Cit.

²⁴⁷ TREVISAN R, DODESINI AR, LEPORE G. Lipids and Renal Disease. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17:S145–S147.

²⁴⁸ CHEN SC, HUNG CC, KUO MC, LEE JJ, CHIU YW, CHANG JM, et al. Association of Dyslipidemia with Renal Outcomes in Chronic Kidney Disease. *PLoS One*. 2013; 8(2):e55643.

²⁴⁹ CHAN CM, UK M, Op. Cit.

²⁵⁰ *Ibíd.*

²⁵¹ FOX CS, LARSON MG, LEIP EP, CULLETON B, WILSON PWF, LEVY D, Op. Cit.

estudio de la ERC y sus asociaciones aún en población general. Todo lo anterior, podría también explicar el no hallazgo de esta relación en este estudio.

En contraste, en algunos estudios en los que no se ha encontrado asociación estadísticamente significativa entre algunos de los lípidos de la asociación Tg/c-HDL y la ERC, los autores discuten que el ajuste por factores de riesgo tradicionales para la enfermedad podría diluir la asociación²⁵². Para el caso específico del c-HDL, se ha encontrado que no es un factor independiente para la TFGe sino más bien, podría ser el resultado de la confusión de factores como la edad, la presión arterial y otros lípidos en pacientes con ERC²⁵³. Por su parte, sí se ha identificado como factor independientemente asociado con rigidez arterial, que es una de las causa principales de la pérdida de la función renal²⁵⁴. Sugieren además, evaluar los hallazgos en estudios prospectivos e incluso, con ensayos clínicos para ratificar las asociaciones encontradas en diseños transversales^{255, 256}. Es importante mencionar que en este estudio la asociación fue inicialmente encontrada en los análisis crudos, pero desapareció al ajustar en los modelos de regresión, lo cual es coherente con el hecho de que inicialmente la asociación estaba confundida.

La principal limitación del presente estudio consiste en que la determinación de ERC a través de la disminución del nivel de TFGe no se realizó según la variación en un período de 3 meses establecido por las guías KDOQI²⁵⁷, sino con un único valor calculado a partir de la medición basal y siete años después en el seguimiento de la cohorte. Lo anterior podría originar una sobreestimación en la prevalencia de la enfermedad, según lo

²⁵² HOU X, WANG C, ZHANG X, ZHAO X, WANG Y, LI C, Op. Cit.

²⁵³ WANG F, ZHENG J, YE P, LUO L, BAI Y, XU R, Op. Cit.

²⁵⁴ *Ibíd.*

²⁵⁵ HOU X, WANG C, ZHANG X, ZHAO X, WANG Y, LI C, Op. Cit.

²⁵⁶ WANG F, ZHENG J, YE P, LUO L, BAI Y, XU R, Op. Cit.

²⁵⁷ THE NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, Op. Cit.

enunciado por algunos autores^{258, 259, 260}. Pese a lo anterior y a que el número de eventos obtenidos fue bajo, el 17,5% de los casos presentó TFGe>60 ml/min/1,73m² pero tenían diagnóstico médico previo, lo cual los clasificó como casos. No obstante, lo anterior no invalida los resultados obtenidos, pues así como puede presentarse sobreestimación puede también subestimarse la prevalencia en aquellos casos no diagnosticados en etapas tempranas de la ERC en los que la TFGe aún no ha disminuido drásticamente, por lo cual serían tomados como no casos. Además, desde una perspectiva de estimación epidemiológica, este sería un error de medición no diferencial al haber sido cometido por igual en todos los sujetos, y por lo tanto esto máximo llevaría a subestimar la asociación²⁶¹. Aunque se debe reconocer que en caso de que existiera una asociación débil, un error no diferencial ciertamente podría inclinar hacia la hipótesis nula y por ende podría llevar a no encontrar la asociación. Tal pudiera ser el caso de este estudio²⁶², lo que estaría gravado con la falta de poder estadístico previamente mencionada.

Otro aspecto a mencionar es que cabe la posibilidad que en los estudios anteriores se estuviera ante la presencia de causalidad reversa de la asociación hallada²⁶³, dado que por un lado, la alteración en la razón se ha asociado con el desarrollo y progresión de ERC a partir de la glomerulosclerosis. De otro lado, las dislipidemias también son conocidas porque pueden exacerbarse cuando existe daño renal preexistente y son además una de las complicaciones asociadas con la enfermedad²⁶⁴. Todo esto hace alusión al diseño transversal ejecutado para evaluar la asociación en la mayoría de los casos.

²⁵⁸ *Ibíd.*

²⁵⁹ BAUTISTA LE, OROSTEGUI M, VERA LM, PRADA GE, OROZCO LC, HERRÁN OF, *Op. Cit.*

²⁶⁰ MÄNTTÄRI M, TIULA E, ALIKOSKI T, MANNINEN V, *Op. Cit.*

²⁶¹ ROTHMAN KJ. Objetivos del diseño de estudios epidemiológicos. En: Little Brown & Co, editores. *Epidemiología Moderna*. Madrid: Ediciones Díaz de Santos;1987 p.96-103.

²⁶² *Ibíd.*

²⁶³ JHA V, GARCIA GG, ISEKI K, LI Z, NAICKER S, PLATTNER B, *Op. Cit.*

²⁶⁴ MUNTNER P, CORESH J, SMITH C, ECKFELDT J, KLAG M, *Op. Cit.*

Vale la pena mencionar a su vez las ventajas que conlleva la presente investigación. La primera está relacionada con la población estudiada, representativa de todos los niveles socioeconómicos en Bucaramanga, ya que este estudio se enmarca en una cohorte de base poblacional. En este punto vale la pena rescatar que la muestra fue obtenida por un muestreo probabilístico, el cual permite hacer inferencias al ser representativo. Esto facilita un poco más las generalizaciones obtenidas a partir de los presentes hallazgos, especialmente si se tomaran en cuenta para el planteamiento de políticas públicas en salud e intervenciones poblacionales.

Del mismo modo, el estudio permitió obtener estimaciones de ERC para la población blanco, dado que se carecía de estos datos en el municipio y en el departamento. En segundo lugar, están los procedimientos de evaluación y recolección de información indispensable para los análisis. Los protocolos establecidos, el entrenamiento oportuno y la medición uniforme en todos los participantes contribuyen a disminuir los potenciales sesgos de información para el momento de la evaluación. Por último, los evaluadores eran ciegos a las hipótesis del estudio y al valor de las características de los pacientes. Adicionalmente, el tema de interés en el presente estudio es relativamente novedoso y dado que la evidencia aún es escasa debe considerarse la posible existencia de sesgo de publicación²⁶⁵. Esto para el caso en el que otros estudios como el nuestro tampoco hayan encontrado una asociación pero que los autores o las revistas científicas no se hayan sentido motivados a publicarlos.

Por consiguiente, se pondría en duda la consistencia de los resultados encontrados en la literatura, que por lo demás es aún escasa, y ratificaría la importancia de publicar hallazgos negativos, como es el caso del presente reporte²⁶⁶. Por todo lo anterior, resulta

²⁶⁵ Fernández NJ. Comentario editorial. La importancia de publicar estudios con resultados “negativos”. Salud UIS. En prensa 2016.

²⁶⁶ Bosques PF, Gómez AD. El sesgo de publicación es un problema científico frecuente que tiene consecuencias éticas adversas [editorial]. Medicina Universitaria. 2009;11(42):1-2.

favorable también la publicación de resultados negativos o no significativos estadísticamente^{267, 268}, que contribuyen con el esclarecimiento de la asociación ERC - dislipidemias en la población estudiada.

Se puede concluir que pese a no encontrar asociación entre la razón Tg/HDL y la ERC se logró identificar que el 72,75% de los casos incidentes no conocía su estado ni contaba con un diagnóstico previo lo cual resulta fundamental para el control de la enfermedad, considerada de alto costo. Al tomar en cuenta que el actual seguimiento se encuentra en curso y el presente corresponde a un análisis con datos disponibles al momento, estos resultados preliminares servirán de base para estudios posteriores en los que se analice la totalidad de la muestra reclutada prospectivamente. Finalmente, el bajo número de casos prevalentes, y en especial los incidentes, dificulta aún más la evaluación de la asociación en esta población. Pese a obtenerse resultados negativos, el presente reporte constituye un punto de partida en la exploración de esta asociación en Bucaramanga y en Colombia.

²⁶⁷ Fernández NJ, Op. Cit.

²⁶⁸ Bosques PF, Gómez AD, Op. Cit.

BIBLIOGRAFÍA

BAUTISTA LE, *et al.* Prevalence and impact of cardiovascular risk factors in Bucaramanga, Colombia : results from the Countrywide Integrated Noncommunicable Disease Intervention Programme (CINDI / CARMEN) baseline survey. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2006;13:769-775.

BARAGETTI A, *et al.* High density lipoprotein cholesterol levels are an independent predictor of the progression of chronic kidney disease. *J Intern Med*;274(3):252–262 [en línea]. 2013 Septiembre [Consultado Diciembre 13 de 2014]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23607805>.

BOSQUES PF, GÓMEZ AD. El sesgo de publicación es un problema científico frecuente que tiene consecuencias éticas adversas [editorial]. *Medicina Universitaria.* 2009;11(42):1-2

BOTTOMLEY MJ, *et al.* Single estimated glomerular filtration rate and albuminuria measurement substantially overestimates prevalence of chronic kidney disease. *Nephron Clin Pr* [en línea]. 2011 Octubre [Consultado Noviembre 15 de 2015];117(4):c348–52. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1159/0003215155>

CUSUMANO AM, BEDAT MC. Chronic kidney disease in Latin America: Time to improve screening and detection. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(2):594–600.

DE BOER IH, *et al.* Lipoprotein abnormalities associated with mild impairment of kidney function in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(1):125–32.

DIEZ GR, *et al.* Renal replacement therapy in Latin American end-stage renal disease. *Clinical Kidney J.* 2014(7):431–436.

FERNÁNDEZ VJ. Terapéutica hipolipemiente en pacientes con enfermedad renal crónica. Nefrología. 2015;113–26.

FONDO COLOMBIANO DE ENFERMEDADES DE ALTO COSTO. Situación de la Enfermedad Renal en Colombia 2014. Citado el 21 de Abril d 2015. Disponible en: <https://cuentadealtocosto.org/site/images/Publicaciones/Situacion%20de%20la%20ERC%20Colombia%202014.pdf>.

GÓMEZ RA. Renal disease in Colombia. Ren Fail. 2006;28(8):643–7.

GONZALEZ BM, *et al.* Burden of disease: prevalence and incidence of ESRD in Latin America. Clin Nephrol. 2015;83(S1):3–6.

HUANG Y, *et al.* Epidemiology of dyslipidemia in Chinese adults: meta-analysis of prevalence, awareness, treatment, and control. Popul Health Metr. 2014;12:1-9.

JHA V, *et al.* Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. Lancet. 2013;382(13):260–272.

JI B, *et al.* The risk factors of mild decline in estimated glomerular filtration rate in a community-based population. Clin Biochem [Internet]. Clin Biochem; 2013 Junio [fecha de acceso 2014 Diciembre 15];46(9):750–754. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23376326>

KANG HT, *et al.* Association between the ratio of triglycerides to high-density lipoprotein cholesterol and chronic kidney disease in Korean adults: the 2005 Korean National Health and Nutrition Examination Survey. Kidney Blood Press Res. 2011;34(3):173–9.

KIM JY, *et al.* Comparison of lipid-related ratios for prediction of chronic kidney disease stage 3 or more in korean adults. J Korean Med Sci. 2012;27(12):1524–9.

LEVEY AS, INKER L, CORESH J. GFR estimation: From physiology to public health. *Am J Kidney Dis.* 2014;63(5):820–834

LEVEY AS, *et al.* Chronic kidney disease as a global public health problem: approaches and initiatives - a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. *Kidney Int.* 2007;72(3):247–59.

LO JC, *et al.* GFR, body mass index, and low high-density lipoprotein concentration in adults with and without CKD. *Am J Kidney Dis*;50(4):552–558. [en línea]. 2007 Octubre [Consultado Diciembre 6 de 2014] Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17900454>

LOPEZ GS. Biomarkers in chronic kidney disease, from kidney function to kidney damage. *World J Nephrol.* 2015;4(1):57-73.

MARTÍNEZ CA, *et al.* Documento de consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. *Atención Primaria* [en línea].2014 Octubre [Consultado Noviembre 16 de 2015];46(9):501–19. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S021265671400273X>

MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL, FEDESALUD. Guía para el manejo de la enfermedad renal crónica y Modelo de prevención y control de la enfermedad renal crónica. 2007.

MUNTNER P, *et al.* Plasma lipids and risk of developing renal dysfunction : The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Kidney Int Suppl.* 2000;58:293–301.

NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. Third Report of the National Cholesterol Education Program. Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III). 1991;151(6):1-284.

PERALTA CA, *et al.* Risks for End-Stage Renal Disease, Cardiovascular Events, and Death in Hispanic versus Non-Hispanic White Adults with Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:2892–2899.

ROGGERI DP, ROGGERI A, SALOMONE M. Chronic Kidney Disease: Evolution of Healthcare Costs and Resource Consumption from Predialysis to Dialysis in Piedmont Region, Italy. *Advances in Nephrology.* 2014:1-6.

SANTOS P, CAO H, BARBOSA F. Factores de riesgo y complicaciones cardiovasculares en pacientes con enfermedad renal crónica en hemodiálisis : prevalencia, morbilidad y mortalidad. *Revista cubana de Investigaciones Biomédicas.* 2012;31(2):214–225.

SOARES AA, *et al.* Glomerular filtration rate measurement and prediction equations. *Clin Chem Lab Med.* 2009;47(9):1023–32.

STEVENS LA, *et al.* Assessing kidney function. Measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med.* 2006;354:2473–83.

THE NATIONAL KIDNEY FOUNDATION. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Managing Dyslipidemias in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis.* 2003;41(4):S1-S2.

THE NATIONAL KIDNEY FOUNDATION. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* [en línea]. 2013;3(1):4–4. Disponible en: http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf

THOMAS R, KANSO A, SEDOR JR. Chronic kidney disease and its complications. *Prim Care.* 2008;35(2):329–44, vii.

TSIMIHODIMOS V, MITROGIANNI Z, ELISAF M. Dyslipidemia associated with chronic kidney disease. *Open Cardiovasc Med J.* 2011;5(V1d1):41–8.

TSURUYA K, *et al.* Association of the triglycerides to high-density lipoprotein cholesterol ratio with the risk of chronic kidney disease: analysis in a large Japanese population. *Atherosclerosis* ;233(1):260–267 [en línea]. Elsevier Ltd; 2014 Marzo [Consultado Diciembre 6 de 2014]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24529154>

AHMED SM, CLASEN ME, DONNELLY JF. Management of Dyslipidemia in Adults. *Am Fam Physician* [en línea]. 1998;1(57):2192–2204 [Consultado Diciembre de 2015] Disponible en: <http://www.aafp.org/afp/1998/0501/p2192.html>

WANG F, *et al.* Association of High-Density Lipoprotein Cholesterol with the Estimated Glomerular Filtration Rate in a Community-Based Population. *Plos One*. 2013;8(11):e79738.

ZHANG QL, ROTHENBACHER D. Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: Systematic review. *BMC Public Health*. 2008;8:117.

ANEXOS

Anexo A. Tabla de Operacionalización de las variables de estudio

Variable	Definición conceptual	Definición operativa	Clasificación	Valores que asume
Medidas Antropométricas y de laboratorio				
talla	Estatura de la persona encuestada	Dato en centímetros obtenido al medir al encuestado	razón	Cualquier número
peso	Peso en kilogramos del encuestado	Dato obtenido al pesar al encuestado en balanza calibrada	razón	Cualquier número
Índice de masa corporal (IMC)	Medida de relación entre el peso y la talla	Calculo obtenido tras dividir el peso en kilogramos entre la estatura en metros al cuadrado del encuestado	ordinal	Bajo peso <18 Normal 18-24 Sobrepeso 25-30 Obeso 31-39 Obesidad mórbida >40
Presión arterial sistólica	Tensión sistólica al momento de la evaluación física	Promedio obtenido tras tres mediciones consecutivas con tensiómetro digital luego de 5 minutos en reposo	ordinal	normal < 140 mm Hg alta ≥ 140 mm Hg
Presión arterial diastólica	Tensión diastólica al momento de la evaluación física	Promedio obtenido tras tres mediciones consecutivas con tensiómetro digital luego de 5 minutos en reposo	ordinal	normal < 90 mm Hg alta ≥90 mm Hg
Glucosa	Concentración de glucosa en sangre tras 12 horas de ayuno	Dato arrojado por el equipo con unidades en mg/dL	razón	cualquier número
colesterol	Concentración de colesterol en sangre tras 12 horas de ayuno	Dato arrojado por el equipo con unidades en mg/dL	razón	cualquier número
triglicéridos	Concentración de triglicéridos en sangre tras 12 horas de ayuno	Dato arrojado por el equipo con unidades en mg/dL	razón	cualquier número

c-HDL	Concentración de lipoproteína de alta densidad en sangre tras 12 horas de ayuno	Dato arrojado por el equipo con unidades en mg/dL	razón	cualquier número
c-LDL	Concentración de lipoproteína de baja densidad en sangre tras 12 horas de ayuno	Dato obtenido al aplicar la fórmula de Friedewald LDLc = CT - (c-HDL + TG/5) en mg/dl	razón	cualquier número
creatinina	Concentración de creatinina en suero	Dato arrojado por el equipo con unidades en mg/dL	razón	cualquier número
Razón TG/c-HDL	Relación entre el nivel en plasma de TG y c-HDL	Calculado a partir de los resultados obtenidos, según cuartiles de distribución	razón	Cualquier número
Tasa de filtración glomerular estimada	Indicador de la función renal, a través de la medición de un marcador con producción constante, que no se reabsorbe, libremente filtrado y no es metabolizado ni eliminado por vías diferentes a la renal.	Se obtiene tras calcular su valor estimado en mL/min/1.73 ² , con la fórmula CKD-EPI	razón	cualquier número
Enfermedad Renal Crónica	Se define según las guías K/DOQI, como la presencia de anomalías en la estructura o función renal, o en la TFGe durante al menos 3 meses.	Determinación según el valor de la TFGe.	nominal	Sí No
Relación cintura-cadera	Relación entre perímetro de la cintura y cadera del encuestado	Medición en centímetros con cinta métrica	razón	cualquier número
Circunferencia cintura	Medición del perímetro de la cintura en cm.	Resultado obtenido tras medición de cada participante	razón	cualquier número
Circunferencia cadera	Medición del perímetro de la cadera en cm.	Resultado obtenido tras medición de cada participante	razón	cualquier número

Datos sociodemográficos				
Sexo	Identificación física de la condición sexual	Datos suministrados por el encuestado	nominal	Masculino Femenino
Edad	Período de tiempo transcurrido desde el nacimiento	Reportado por el encuestado en número de años cumplidos al momento de la encuesta	razón	Cualquier número entero
nivel de estudios	Ultimo nivel educativo alcanzado	Reportado por el encuestado	ordinal	Ninguno Primaria Secundaria Técnico Universitario
ocupación	Labor a la cual dedica la mayor cantidad de su tiempo y representa la fuente principal de ingresos	Reportado por el encuestado	nominal	Obrero o Empleado Independiente Negocio propio Pensionado Ama de casa Otros
raza	Grupo racial al que pertenece el encuestado	Dato suministrado por el encuestado, de acuerdo a su autopercepción	nominal	Blanco Mestizo Negro No Sabe
Estrato socioeconómico	Estrato socioeconómico donde reside el encuestado	Reportado por recibo del servicio de luz donde reside el encuestado	ordinal	Número entero entre 1 y 6
Seguridad Social	Estado actual de afiliación al SGSSS	Reportado por el encuestado	Nominal	Cotizante Beneficiario Subsidiado
Hábitos personales				
Actividad física	Ejecución de algún tipo de actividad que involucre esfuerzo físico leve, moderado y vigoroso durante los últimos 7 días	Reportado por el encuestado	ordinal	AF insuficiente AF moderada AF vigorosa
Hábito tabáquico	Consumo de al menos 100 cigarrillos durante toda la vida	Reportado por el encuestado	nominal	Sí No

Consumo actual de tabaco	Número de cigarrillos al día, en caso de ser fumador actual	Reportado por el encuestado	ordinal	cualquier número entero
Ingesta de alcohol	Consumo de alcohol actualmente	Reportado por el encuestado	nominal	Sí No
Ingesta actual de alcohol	Cantidad de alcohol promedio consumido por semana, mes o año, en los últimos 12 meses	Reportado por el encuestado	razón	cualquier número entero
Antecedentes personales y familiares				
Antecedente ECV	Antecedente de cualquier evento cardiovascular en familiares en primer grado de consanguinidad	Reportado por el encuestado	ordinal	Sí No
Antecedente ECV	Antecedente de cualquier evento cardiovascular presentado previamente	Reportado por el encuestado	ordinal	Sí No
Antecedentes HTA	Diagnóstico previo de hipertensión o uso de medicamentos antihipertensivos	Reportado por el encuestado	ordinal	Sí No
Diabetes	Diagnóstico previo de diabetes o uso de medicamentos hipoglicemiantes	Reportado por el encuestado	ordinal	Sí No
Antecedentes ERC	Diagnóstico previo de enfermedad o deficiencia renal.	Reportado por el encuestado	ordinal	Sí No
Antecedentes dislipidemias	Diagnóstico previo de alteración en alguno de los lípidos en plasma, o tratamiento para los mismos.	Reportado por el encuestado	nominal	Sí No
Medicamentos	Consumo de medicamentos durante las últimas 2 semanas	Reportado por el encuestado o verificado por encuestador con empaque suministrado por participante	nominal	Listado de nombres

Correcciones finales																					
Sustentación final																					
Elaboración de artículo																					

Anexo C. Consentimiento Informado para la Familia

INCIDENCIA DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES Y DE SUS FACTORES DE RIESGO EN LA POBLACIÓN DE 20 A 70 AÑOS DE ESTRATOS SOCIOECONÓMICOS 1, 4, 5, 6 DE BUCARAMANGA - *INEFAC*

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA FAMILIA

1. Introducción y Propósito del estudio

La Universidad Industrial de Santander, a través del Centro de Investigaciones Epidemiológicas, está haciendo un estudio sobre problemas de salud en Bucaramanga; su objetivo es conocer la cantidad de personas afectadas por enfermedades como las del corazón y la cantidad de personas que tienen características que las hacen más o menos susceptibles a adquirir este tipo de enfermedades. Esta información será usada para identificar nuevos casos de enfermedad y medir los cambios en los factores de riesgo.

2. Por qué ha sido usted seleccionado

Su familia fue seleccionada para participar en el estudio INEFAC por medio de un procedimiento de muestreo al azar de los barrios a visitar, seguido por un muestreo sistemático de las viviendas, y en cada una de estas, de una familia (si existe más de una).

3. Procedimientos del estudio

Si deciden participar, el primer paso es realizar una lista de los miembros de la familia de 40 y más años de edad que incluya todos los residentes del hogar. Luego, se contabilizará el número de personas de que cumplan con los siguientes criterio: No estar embarazada; ser residente en el área urbana de la ciudad (en uno de los barrios seleccionados de los estratos a incluir); estar en capacidad de responder a una entrevista verbal; haber completado todas las fases de recolección

de información de la Encuesta Basal del Programa CARMEN. A partir del listado se seleccionara con el uso de la tabla de números aleatorios la persona a quien se encuestará.

4. Confidencialidad

Nosotros haremos todos los esfuerzos razonables para proteger la privacidad de los miembros de su familia.

5. Riesgos y beneficios

Los riesgos derivados de su participación en este estudio son mínimos. Sin embargo, Ud. podría beneficiarse directa e indirectamente. Si participan tendrá la posibilidad que a uno de los miembros de la familia se le realicen pruebas de sangre y orina; y evaluación de la presión arterial cuyos resultados le serán entregados a fin de que pueda utilizarlos en su cuidado médico regular. Además, si alguna de las pruebas es anormal, contarán con consejería médica sobre dónde y cuándo buscar asistencia.

6. Costos y compensación

Su familia no recibirá pago alguno por la participación en este estudio, pero todas las pruebas se le harán de forma gratuita.

7. Derecho a rehusar o a abandonar el estudio

Su familia debe estar consciente de que su participación en este estudio es completamente voluntaria. Aún después de dar su aceptación para participar, ustedes tendrán derecho a retirarse del estudio, de negarse a contestar una pregunta o de proveer una muestra de sangre en el momento en que usted así lo desee. Más aún, si usted decide no participar en el estudio o si usted se niega a seguir participando, usted recibirá la misma atención y los mismos beneficios que usted hubiese recibido si nunca se le hubiese invitado a participar.

8. Preguntas

Por favor, siéntase en la libertad de hacerme cualquier pregunta si hay algo que no haya entendido. Si tiene alguna pregunta adicional acerca del estudio más adelante, usted puede contactar a las doctoras: Myriam Oróstegui Arenas, Lina Maria Vera Cala, Laura Isabel Valencia

Ángel o Isis Rey Moreno en el Centro de Investigaciones Epidemiológicas de la Universidad Industrial de Santander, al teléfono 6345781, en el Departamento de Salud Pública al teléfono 6454726 o en la Sede Bucarica de la Universidad Industrial de Santander al teléfono 6708901.

9. Declaración del participante

Nosotros le entregaremos una copia de este formato. Al firmar esta forma, usted está aceptando que entiende la información que se le ha dado y que está de acuerdo en participar como familia en este estudio. Usted está de acuerdo en:

- Listar a los integrantes de su familia de mayor a menor. Si No
- Responder la encuesta de composición familiar: para identificar características socio demográficas del núcleo familiar y del individuo. Si No

Si usted ha aceptado participar, por favor escriba su nombre y firme en el espacio de más abajo.

Nombre del participante: _____

Firma del participante: _____ Cédula _____

Fecha: Día__ __ Mes__ __ Año__ __ __ __

Nombre del testigo 1: _____

Firma del testigo 1: _____ Cédula _____

Fecha: Día__ __ Mes__ __ Año__ __ __ __

Nombre del testigo 2: _____

Firma del testigo 2: _____ Cédula _____

Fecha: Día__ __ Mes__ __ Año__ __ __ __

10. Declaración del investigador

Certifico que yo o algún miembro de mi grupo de investigación le ha explicado a la persona de más arriba sobre esta investigación, y que esta persona entiende la naturaleza y propósito del estudio y



los posibles riesgos y beneficios asociados con su participación en el mismo. Todas las preguntas que esta persona ha hecho le han sido contestadas.

Nombre del Investigador / Encuestador: _____

Firma del Investigador / Encuestador: _____

Fecha: Día__ __ Mes__ __ Año__ __ __ __

Anexo D. Consentimiento Informado Individual

INCIDENCIA DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES Y DE SUS FACTORES DE RIESGO EN LA POBLACIÓN DE 20 A 70 AÑOS DE ESTRATOS SOCIOECONÓMICOS 2 Y 3 DE BUCARAMANGA - *INEFAC*

CONSENTIMIENTO INFORMADO INDIVIDUAL

1. Introducción y Propósito del estudio

La Universidad Industrial de Santander, a través del Centro de Investigaciones Epidemiológicas, está haciendo un estudio sobre problemas de salud en Bucaramanga. El objetivo del estudio es conocer la cantidad de personas afectadas por enfermedades como las del corazón y la cantidad de personas que tienen características que las hacen más o menos susceptibles a adquirir este tipo de enfermedades. Esta información será usada para identificar nuevos casos de enfermedad y medir los cambios en los factores de riesgo.

2. Por qué ha sido usted seleccionado

Ud. fue seleccionado para participar en el estudio INEFAC ya que hace más o menos 6 años Ud. participó en un estudio similar y este es un primer seguimiento.

3. Procedimientos del estudio

Si decide participar nuevamente, lo invitaremos a asistir a una evaluación médica en la que le tomaremos la presión arterial, mediremos su peso, su talla y los perímetros de su cintura y cadera. También le tomaremos una muestra de sangre de aproximadamente 20 cc. (4 cucharadas) en varios tubos pequeños. Ese día tendrá que asistir en ayunas (sin tomar nada diferente al agua desde la noche anterior) para tomarse la muestra de sangre. Las muestras se tomarán mediante una punción venosa y se usaran agujas nuevas y

equipo estéril para su seguridad. Las muestras se usarán ahora para medir su nivel de azúcar, colesterol, triglicéridos, c-HDL y c-LDL y creatinina en sangre. Además, una parte de las muestras se guardarán y en un futuro, podrían usarse para hacer otras investigaciones incluyendo pruebas bioquímicas (es decir, medición de sustancias en la sangre) y genéticas (para establecer predisposiciones genéticas para las enfermedades y factores de riesgo). En tal caso, dichos estudios tendrían que ser autorizados por un comité de ética en investigación. También le entregaremos antes de su cita, un frasco para recolectar una muestra de orina en la cual se determinará la presencia o ausencia de proteínas en su orina.

Una vez terminado el examen médico, le haremos una encuesta en la que le preguntaremos sobre algunas enfermedades que Ud. o sus familiares podrían haber padecido, sobre algunos comportamientos como hacer ejercicio, fumar y tomar alcohol, sobre sus hábitos alimenticios, sobre su estado de ánimo y la calidad del sueño.

Es probable que este estudio se repita dentro de cinco años, para conocer la evolución de estas condiciones en las personas que participen.

4. Confidencialidad

Nosotros haremos todos los esfuerzos razonables para proteger su privacidad. A usted se le asignará un número de código y su nombre no aparecerá en los formatos utilizados para la recolección de datos. Sólo los investigadores tendrán acceso al archivo en el cual se vincula su nombre con su número de código. Los datos obtenidos en este estudio serán usados sólo para los fines del estudio. Los resultados del estudio se presentarán en la forma de promedios y porcentajes y usted no será identificado de forma individual en ningún caso.

Si su muestra de sangre almacenada es usada para futuras pruebas, estas pruebas serán anónimas y tendrán que ser aprobadas por un Comité de Ética en Investigación en Sujetos Humanos.

5. Riesgos y beneficios

Los riesgos derivados de su participación en este estudio son mínimos. Sin embargo, Ud. podría beneficiarse directa e indirectamente. Si participa en el estudio los resultados de las pruebas de sangre y orina que se van a hacer actualmente y los datos de su presión arterial le serán entregados a fin de que pueda utilizarlos en su cuidado médico regular. Además, si alguna de sus pruebas es anormal, Ud. recibirá consejería médica sobre dónde y cuándo buscar asistencia. Por otra parte, los resultados del estudio podrán servir para desarrollar programas de prevención de enfermedades cardiovasculares que serán de beneficio para toda la comunidad.

Tomar una muestra de sangre resulta en dolor ligero y transitorio, algunas personas pueden desarrollar un hematoma o morado (una pequeña cantidad de sangre debajo de la piel) que desaparece en una semana aproximadamente, y hay también una pequeña probabilidad de infección. Sin embargo, como los resultados de este estudio nos podrían ayudar a entender mejor y a prevenir el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares, usted y personas como usted podrían beneficiarse de su participación.

En el caso de futuros estudios en los cuales se hagan otras pruebas bioquímicas o genéticas que tengan implicaciones directas para su salud, usted tendrá la opción de decidir que le enviemos o no los resultados.

6. Costos y compensación

Usted no recibirá pago alguno por su participación en este estudio, pero todas las pruebas se le harán de forma gratuita.

7. Derecho a rehusar o a abandonar el estudio

Usted debe estar consciente de que su participación en este estudio es completamente voluntaria. Aún después de dar su aceptación para participar, usted tendrá derecho a retirarse del estudio, de negarse a contestar una pregunta o de proveer una muestra de sangre en el momento en que usted así lo desee. Más aún, si usted decide no participar en el estudio o si usted se niega a seguir participando, usted recibirá la misma atención y los mismos beneficios que usted hubiese recibido si nunca se le hubiese invitado a participar.

8. Preguntas

Por favor, siéntase en la libertad de hacerme cualquier pregunta si hay algo que no haya entendido. Si tiene alguna pregunta adicional acerca del estudio más adelante, usted puede contactar a las doctoras: Myriam Oróstegui Arenas, Lina María Vera Cala, Laura Isabel Valencia Ángel o Isis Rey Moreno en el Centro de Investigaciones Epidemiológicas de la Universidad Industrial de Santander, al teléfono 6345781, en el Departamento de Salud Pública al teléfono 6454726 o en la Sede Bucarica de la Universidad Industrial de Santander al teléfono 6708901.

9. Declaración del participante

Nosotros le entregaremos una copia de este formato. Al firmar esta forma, usted está aceptando que entiende la información que se le ha dado y que está de acuerdo en participar como un sujeto de investigación en este estudio. Usted está de acuerdo en:

- Contestar a las preguntas de una entrevista verbal Si No
- Dejar que le tomen la presión arterial, el peso, la talla, los perímetros de cintura y cadera Si No
- Dar una muestra de sangre Si No
- Permitir que su muestra de sangre sea almacenada y usada en estudios futuros, incluyendo la realización de pruebas genéticas. Si No
- Permitir ser contactado para estudios posteriores Si No

¿Acepta usted participar en este estudio voluntariamente? Si No

¿Desea usted conocer los resultados de sus pruebas realizadas en estudios futuros? Si No

Si usted ha aceptado participar, por favor escriba su nombre y firme en el espacio de más abajo.

Nombre del participante: _____

Firma del participante: _____ Cédula _____

Fecha: Día__ __ Mes__ __ Año__ __ __ __

Nombre del testigo 1: _____

Firma del testigo 1: _____ Cédula _____

Fecha: Día__ __ Mes__ __ Año__ __ __ __

Nombre del testigo 2: _____

Firma del testigo 2: _____ Cédula _____

Fecha: Día__ __ Mes__ __ Año__ __ __ __

10. Declaración del investigador

Certifico que yo o algún miembro de mi grupo de investigación le ha explicado a la persona de más arriba sobre esta investigación, y que esta persona entiende la naturaleza y propósito del estudio y los posibles riesgos y beneficios asociados con su participación en el mismo. Todas las preguntas que esta persona ha hecho le han sido contestadas.

Nombre del Investigador / Encuestador: _____

Firma del Investigador / Encuestador: _____

Fecha: Día__ __ Mes__ __ Año__ __ __ __