


# Asociación entre la razón Tg/HDL y la Enfermedad Renal Crónica en una cohorte colombiana

## Association between Tg/HDL ratio and Chronic Kidney Disease in a colombian cohort

Carolina Becerra-Arias<sup>1</sup>; Lina-M Vera-Cala<sup>2</sup>; Julián-A Fernández-Niño<sup>3</sup>

**Forma de citar:** Becerra AC, Vera-Cala LM, Fernández-Niño JA. Asociación entre la razón Tg/HDL y la Enfermedad Renal Crónica en una cohorte colombiana. Rev Univ Ind Santander Salud. 2019; 51(4): 317-327. doi: <http://dx.doi.org/10.18273/revsal.v51n4-2019005> 

### Resumen

**Introducción:** La Enfermedad Renal Crónica (ERC) supone un fuerte impacto en la salud pública mundial. Esto es debido al elevado riesgo de enfermedad cardiovascular que presentan quienes la padecen. La razón triglicéridos/lipoproteína de alta densidad se ha asociado con el desarrollo y progresión de la enfermedad renal. **Objetivo:** Estimar la asociación entre la razón triglicéridos/lipoproteína de alta densidad y la incidencia de enfermedad renal en una cohorte colombiana. **Metodología:** Estudio de cohorte prospectiva del seguimiento de INEFAC 2007-2017, con 1626 participantes. Para determinar la exposición principal se tomó como punto de corte  $>3,75$  en la razón. Los casos se definieron con una tasa de filtración glomerular estimada  $<60\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$  o con diagnóstico médico previo. Se ajustaron modelos de regresión lineal y log-binomial para los cambios en la tasa estimada y la incidencia de enfermedad renal crónica. Como covariables: edad, sexo, raza, alcohol, cigarrillo, circunferencia de cintura y actividad física. **Resultados:** La incidencia de enfermedad renal fue de 0,4% (IC 95% 0,1-0,8), el promedio de la tasa estimada de  $94,3\text{ ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ . La asociación entre la razón triglicéridos/lipoproteína de alta densidad y la enfermedad renal crónica no fue estadísticamente significativa en el modelo crudo (RR= 2,3; IC 95%: 0,5-9,4) ni en el ajustado por confusores (RR= 1,1; IC 95%: 0,2–5,6). **Conclusión:** A partir del modelo múltiple no fue posible determinar la asociación, probablemente porque ésta no existe en la población estudiada o porque se requiere una alta muestra debido al bajo número de eventos encontrados.

**Palabras clave:** Enfermedad renal crónica; Dislipidemia; Triglicéridos; Lipoproteína de alta densidad; Tasa de filtración glomerular; Incidencia; Asociación; Enfermedad cardiovascular; Cohorte; Colombia.

1. Universidad Manuela Beltrán. Bucaramanga, Colombia.

2. Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga, Colombia.

3. Universidad del Norte. Barranquilla, Colombia.

**Correspondencia:** Carolina Becerra-Arias. Diagonal 15 calle 58 No. 59-36, Bucaramanga-Santander, Colombia. Teléfono: +57 3168300154. Correo electrónico: caroba23@hotmail.com

## Abstract

**Introduction:** Chronic Kidney Disease (CKD) has a strong impact on global public health. This is due to the high risk of cardiovascular disease in those who suffer from it. The triglycerides / high density lipoprotein ratio has been associated with the development and progression of kidney disease. **Objective:** To estimate the association between the ratio triglycerides / high density lipoprotein and the incidence of kidney disease in a Colombian cohort. **Methodology:** Prospective cohort study of the follow-up of INEFAC 2007-2017, with 1626 participants. The main exposure was determined as a cut-off point  $> 3.75$  in the ratio. The cases were defined as having an estimated glomerular filtration rate  $< 60 \text{ ml / min / } 1.73 \text{ m}^2$  or previous medical diagnosis. Linear regression and log-binomial models were adjusted for changes in the estimated rate and incidence of chronic kidney disease. As covariates: age, sex, race, alcohol, cigarette, waist circumference, and physical activity. **Results:** The incidence of kidney disease was 0.4% (95% CI: 0.1-0.8), the average of the estimated rate was  $94.3 \text{ ml / min / } 1.73 \text{ m}^2$ . The association between the ratio triglycerides / high density lipoprotein and chronic kidney disease was not statistically significant in the unadjusted model (RR = 2.3, 95% CI: 0.5-9.4) nor in the adjusted by confounders (RR = 1.1, 95% CI: 0.2-5.6). **Conclusion:** It was not possible to determine the explored association, probably because it does not exist in the studied population or because a higher sample size is required, due to the low number of events.

**Keywords:** Chronic kidney disease; Dyslipidemia; Triglycerides; High density lipoprotein; Glomerular filtration rate; Incidence; Association; Cardiovascular disease; Cohort; Colombia.

## Introducción

La Enfermedad Renal Crónica se ha convertido en un problema de salud pública global debido al aumento progresivo de las estimaciones de prevalencia<sup>1-3</sup>. Este incremento implica una mayor morbi-mortalidad asociada a sus complicaciones, mientras se elevan los costos relacionados con el manejo y tratamiento de esta patología<sup>4</sup>. Dentro de las principales complicaciones, la enfermedad cardiovascular cobra atención debido a que constituye la tasa de mortalidad más alta en los pacientes con ERC; se ha encontrado que personas bajo tratamiento de diálisis pueden presentar una tasa entre 10 a 100 veces mayor con respecto a población sin la enfermedad<sup>5</sup>.

La prevalencia global estimada de ERC se encuentra entre el 8 y 16%<sup>1,4,6</sup> con variaciones entre países<sup>6</sup>. En Colombia, se reportó para 2018 una prevalencia estimada de 2,2 por cada 100 habitantes y una incidencia de 1,8 casos por cada 1000 habitantes<sup>7</sup>. Bucaramanga es una de las capitales que presentó mayores prevalencias de enfermedad en todos los estadios en el 2015 (3,4x100 habitantes)<sup>8</sup>. 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. 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 enfermedad cardiovascular<sup>9</sup>. En pacientes con ERC se ha encontrado una mayor prevalencia de dislipidemias, con respecto a la población general, por lo que desde hace algunos años

se ha estudiado la asociación entre las dislipidemias y la ERC<sup>10-13</sup>. Como mecanismo biológico, se ha propuesto que las concentraciones de lipoproteínas ricas en triglicéridos (Tg) (VLDL, quilomicrones y remanentes) aumentarían en las etapas iniciales de la ERC, e incluso algunas personas presentarían lipemia postprandial<sup>3,14</sup>. Sumado a lo anterior, se presentarían alteraciones en la maduración y composición del HDL, junto con el aclaramiento de lipoproteínas ricas en triglicéridos<sup>15</sup>.

Pese a que esta asociación no ha sido plenamente esclarecida, una posible explicación podría ser la reducción en la tasa de catabolismo de los lípidos, que ocurriría en las alteraciones lipídicas, debido a la disminución de la actividad de la lipoproteína-lipasa, como consecuencia de una desregulación del gen que codifica a esta enzima<sup>3</sup>, lo cual generaría radicales libres<sup>16</sup>. El principal efecto de lo anterior sería la alteración del equilibrio entre factores vasoconstrictores-vasodilatadores, que en última instancia producirían disfunción endotelial. Alternativamente, la acumulación de lipoproteínas de baja densidad y de densidad intermedia posibilitaría la oxidación de las mismas, para producir peróxidos y otros productos de oxidación secundarios<sup>17</sup>. Todo esto facilitaría la llegada de monocitos y células esponjosas al intersticio renal, con la consecuente liberación de citoquinas, lo cual sumado al incremento de moléculas altamente aterogénicas podrían dar inicio a inflamación tubulointersticial, glomerulosclerosis y daño del tejido. De esta forma, se favorecería la disminución de la Tasa de Filtración Glomerular (TFG) y el inicio o progresión de la ERC<sup>16</sup>. Parte

del interés del estudio, entre las dislipidemias y la ERC, consiste en la relevancia que tendría la razón triglicéridos/lipoproteína de alta densidad (Tg/HDL) como predictor de desenlaces de morbi-mortalidad para ECV, en población con ERC. De esta forma, algunos estudios previos señalan que un mayor número de casos con ERC terminan en desenlace fatal debido a ECV, incluso antes de llegar a estadios avanzados de la propia enfermedad renal<sup>18</sup>.

Para comprender mejor las relaciones causales propuestas entre la razón Tg/HDL y la ERC, estas son presentadas en el gráfico acíclico dirigido (Figura 1), en el que se toman en cuenta los principales factores de riesgo para la ERC, reportados en la literatura<sup>3,9,14,19,20</sup>. El objetivo del presente estudio es estimar la asociación entre la razón Tg/HDL y la incidencia de ERC, a través de la TFG estimada (TFGe), en la población participante de la cohorte INEFAC, durante el 2007-2017.

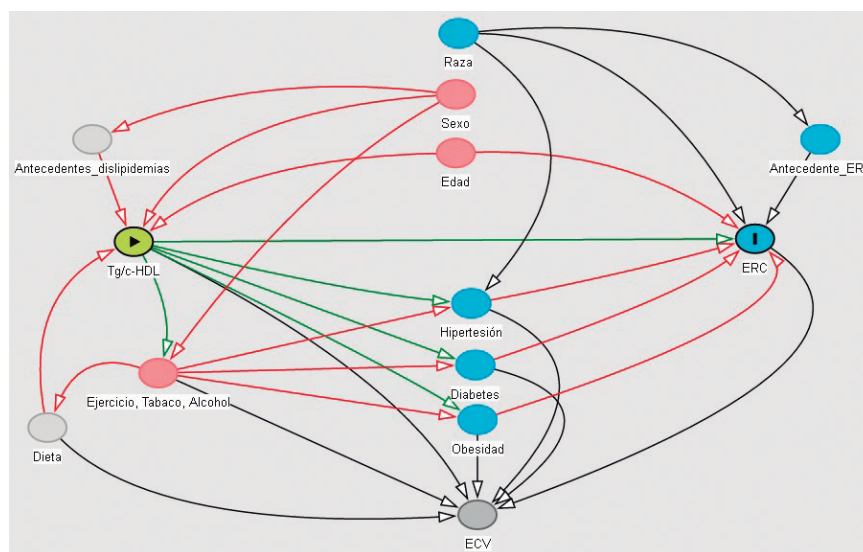


Figura 1. Gráfico acíclico dirigido para la asociación Tg/HDL y ERC<sup>3,12,31</sup>

## Metodología

**Diseño:** Estudio observacional analítico de cohorte prospectiva a partir de los datos del primer y segundo seguimiento de INEFAC. La evaluación basal fue llevada a cabo en el año 2000, con el estudio de corte transversal denominado CARMEN, cuyo objetivo era estimar una línea basal de factores de riesgo para enfermedad cardiovascular, en 2989 participantes entre 15 y 64 años de edad, de estratos 2 y 3 de Bucaramanga. Posteriormente, en 2007 se realizó el primer seguimiento con INEFAC 1. Más adelante, en 2013 fue iniciado el segundo seguimiento que se reanudó en Mayo de 2016 y fue finalizado en Mayo de 2017. Mayores detalles sobre el diseño de INEFAC y sus resultados preliminares pueden ser consultados en publicaciones anteriores<sup>21</sup>.

**Población de estudio:** Se realizó un muestreo por conglomerados polietápico, con la vivienda como unidad terciaria de muestreo, en la ciudad de Bucaramanga. Para el estudio original fueron definidos como criterios de inclusión: no estar en estado de embarazo, residir en el área urbana de la ciudad (en uno de los barrios elegidos), estar

en capacidad de responder la entrevista verbal y ser capaz de sostenerse en bipedestación; no se definieron criterios de exclusión. Aquellas personas seleccionadas que cumplieron los criterios leyeron el consentimiento informado individual y familiar; quienes aceptaron participar fueron incluidos en el estudio posterior. La muestra inicial del corte del 2007 estuvo constituida por 1626 sujetos, que hacen parte de la muestra del presente estudio.

## Recolección de información

En el momento del reclutamiento en el hogar, a cada participante se le asignó una cita para la evaluación física y diligenciamiento de encuesta. Se aplicó a todos los participantes una entrevista estructurada que constaba de las siguientes secciones: datos sociodemográficos, cobertura y acceso a la atención médica, uso de servicios preventivos, uso de servicios de salud, historia de salud del entrevistado, historia de salud familiar y hábitos del entrevistado.

Se tomaron muestras de sangre previo ayuno (mínimo de ocho horas) para determinación (en mg/dL) de: glicemia, Colesterol Total (CT), triglicéridos, Lipoproteína de

baja Densidad (LDL) y HDL. El método utilizado para su determinación fue el colorimétrico enzimático y para el LDL se empleó la fórmula de Friedewald<sup>22</sup>. La Presión Arterial Sistólica (PAS) y la Presión Arterial Diastólica (PAD) se tomaron en tres mediciones, tras 10 minutos de reposo, con el brazo extendido a la altura del corazón y en posición sentada con los pies en contacto con el suelo, según recomendaciones de la Asociación Americana del Corazón<sup>23</sup>. Para esto se usaron tensiómetros OMRON® (Hem 705CP) previamente calibrados; el reporte corresponde al promedio de la segunda y la tercera medición. Los evaluadores eran profesionales debidamente entrenados.

## Operacionalización de variables

### Variable de respuesta

La ERC se definió de forma dicotómica según punto de corte como una TFGe < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> o con el autoreporte del diagnóstico médico previo, para lo cual se insistía, al momento de la encuesta, que esto fuera definido por el médico durante consulta, con diferenciación de otras enfermedades relacionadas con el sistema renal pero que no correspondían a ERC<sup>15</sup>. La TFG se estimó en cada sujeto a partir de la fórmula CKD-EPI y las variables edad, sexo, creatinina y raza<sup>24</sup>.

### Variable independiente

Razón Tg/HDL. Se utilizaron las mediciones por separado de los lípidos en suero y se tomó un punto de corte > 3,75 de la razón Tg/HDL como exposición, según indicaciones de valores normales a partir de las Guías para el tratamiento de las dislipemias en el adulto: Adult Treatment Panel III<sup>25</sup>. La variable se dicotomizó para la definición de grupos de exposición.

### Análisis estadístico

Las variables cualitativas fueron resumidas con proporciones y 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 ( $\pm$ ) y rango intercuartílico (RI)). Para la comparación de variables continuas se empleó el test t de student o Mann-Whitney, según distribución de la variable, mientras que para las cualitativas se utilizó la prueba chi-cuadrado.

Para estimar la asociación entre ERC y la razón Tg/HDL se ajustaron los siguientes modelos: una regresión lineal con el delta de la TFGe (seguimiento-medición basal), una regresión lineal con la tasa estimada en su forma

continua, y un modelo de regresión log-binomial para la incidencia de la ERC (este último modelo se limitó a aquellas observaciones cuya TFGe en 2007 fuera mayor o igual a 60/ml/min/1,73m<sup>2</sup> o aquellas personas sin diagnóstico médico de ERC previamente, con el fin de estimar adecuadamente los casos incidentes). El ajuste por covariables se llevó a cabo según conocimiento previo de la literatura científica existente al momento del análisis (las cuales se enuncian en la **Tabla 2**)<sup>9,26,27</sup>. Lo anterior debido a que actualmente el consenso en las áreas de epidemiología y salud pública, respecto a criterios estadísticos para selección de variables, no permite reflejar la construcción de los modelos explicativos. Adicionalmente, es una estrategia que ha empezado a ser reevaluada en los últimos años. Otros autores señalan que el conocimiento robusto previo respecto a un tema de interés permitiría la construcción de gráficos causales, a través de los cuales se puedan identificar el conjunto mínimo de covariables para obtener estimadores libres de confusión<sup>28</sup>.

Todos los demás supuestos del modelo de regresión logística fueron verificados usando métodos gráficos y numéricos; específicamente se realizó la exploración de la distribución de los residuos generalizados de Anscombe, Pearson y Devianza. El modelo ajustado final fue diagnosticado usando la prueba de especificación del modelo, como también se estimó la pseudo-R cuadrada. Fueron consideradas estadísticamente significativas todas las asociaciones con un valor de p inferior a 0,05. Todos los análisis fueron realizados en STATA 12 (StataCorp College Station, Texas, USA).

## Resultados

Se incluyeron en el análisis 1626 participantes adultos de INEFAC con una media de 42  $\pm$  13 años, de los cuales el 67,3% (1094) correspondían a mujeres. El 64,1% (1040) de los evaluados reportó pertenecer a la raza mestiza, 32,2% (522) a la blanca, y finalmente a la afrocolombiana 16 personas (<1%). Otras características basales sociodemográficas, antropométricas y clínicas son detalladas más adelante, en la **Tabla 1**.

Al revisar las características de los participantes, para el seguimiento de 2013-2016, se halló que la edad de la población evaluada fue de 50,7  $\pm$  12,8 años, sin diferencias significativas entre hombres y mujeres. El 16,6% eran fumadores al momento del abordaje, de los cuales el 5,4% correspondían a mujeres. Otra diferencia encontrada es en el Índice de Masa Corporal (IMC), el cual fue en promedio (kg/m<sup>2</sup>) de 27,9 en mujeres y 26,4 en los hombres. Adicionalmente, este fue mayor con

### Asociación entre la razón Tg/HDL y la Enfermedad Renal Crónica en una cohorte colombiana

respecto a la media de la etapa basal, de forma general. La PAS en el seguimiento fue mayor que el promedio medido en la línea basal. Por otro lado, el HDL mostró cambios favorecedores durante el seguimiento, pues el promedio pasó de 40 µg/dL a 46,3 µg/dL; un

aumento también es evidenciado en la variación de los Tg, cuya diferencia entre hombres y mujeres se hizo menos marcada durante el seguimiento, pese a que los promedios resultaron mayores en ese momento.

**Tabla 1.** Características basales de los participantes en la cohorte INEFAC, 2007.

Variable	Total		Mujeres		Hombres		Valor p
	$\bar{x}$	IC 95%	$\bar{x}$	IC 95%	$\bar{x}$	IC 95%	
Edad	42,6	41,9 - 43,3	43,0	42,2 - 43,8	41,9	40,8 - 43,0	0,120
Raza*							0,023
Blanco	32,2	29,9 - 34,4	34,1	31,3 - 36,9	28,2	24,3 - 32,0	-
Mestizo	64,1	61,7 - 66,4	61,8	59- 64,8	68,6	64,7 - 72,6	-
Afrodescendiente	0,98	0,5 - 1,5	0,8	0,3 - 1,4	1,3	0,3 - 2,3	-
Consumo de cigarillo*							<0,000
Nunca	62,5	60,1 - 64,8	73,1	70,4 - 75,7	40,9	36,8 - 45,2	-
Pasado	22,5	20,5 - 24,5	16,5	14,3 - 18,7	34,6	30,5 - 38,6	-
Actual	15,0	13,3 - 16,7	10,4	8,6 - 12,2	24,4	20,8 - 28,1	-
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25,1	24,9 - 25,4	26,4	26,1 - 26,7	25,4	25,0 - 25,7	<0,000
PAS (mm Hg)	119,8	118,8 - 120,7	117,3	116,1 - 118,4	124,7	123,2 - 126,2	<0,000
PAD (mm Hg)	74,7	74,2 - 75,2	73,1	72,6 - 73,7	77,6	76,8 - 78,6	<0,000
Creatinina (mg/dL)	0,9	0,8 - 0,9	0,8	0,78 - 0,84	0,98	0,97 - 0,99	<0,000
Glicemia (mg/dL)	95,6	94,3 - 96,9	95,3	93,6 - 97,1	96,2	94,3 - 98,2	0,537
Colesterol total (mg/dL)	197,8	195,8 - 199,8	200,3	197,8 - 202,8	192,6	189,2 - 195,9	<0,000
Triglicéridos† (mg/dL)	127,4	87,1 - 188,3	117,6	82,7 - 168,1	157,0	100,0 - 235,4	<0,000
HDL (mg/dL)	40,0	39,5 - 40,6	42,2	41,5 - 42,8	35,6	34,6 - 36,5	<0,000
LDL (mg/dL)	129,0	127,3 - 130,8	131,2	129,1 - 133,4	124,5	121,5 - 127,4	<0,000
TFGe (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	94,4	93,6 - 95,3	93,7	92,6 - 94,8	95,6	94,2 - 96,9	0,047
Circunferencia de cintura (cm)	79,7	79,2 - 80,3	77,5	76,9 - 78,2	84,2	83,2 - 85,2	<0,000
Circunferencia cadera (cm)	97,9	97,4 - 98,3	98,8	98,2 - 99,4	95,8	95,1 - 96,5	<0,000
Tg/HDL (mg/dL)†	3,3	1,9 - 5,5	2,9	1,8 - 4,6	4,6	2,7 - 7,7	<0,000
Hipertensión*	19,0	17,1 - 20,9	18,2	15,8 - 20,4	20,9	17,4 - 24,3	0,186
Diabetes*	4,5	3,5 - 5,5	4,6	3,4 - 5,9	4,2	2,5 - 5,9	0,691
METS †	829,5	742,5 - 941,9	693,0	198,0 - 1902,0	1306,5	346,5 - 3600,0	<0,000

HDL: lipoproteína de alta densidad

IMC: índice de masa corporal

LDL: lipoproteína de baja densidad

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

METS: unidades metabólicas semanales

PAD: presión arterial diastólica

PAS: presión arterial sistólica

TFGe: tasa de filtración glomerular estimada

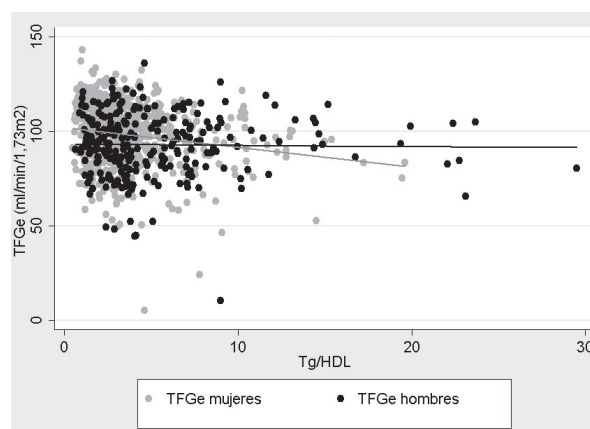
Tg/HDL: razón triglicéridos/lipoproteína de alta densidad

\* Valores expresados en porcentajes. Valores p obtenidos de la prueba ji-cuadrado

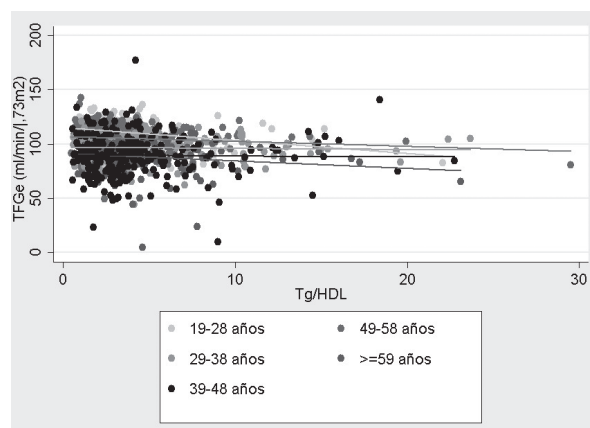
Con relación a la variable de respuesta, se observó una TFGe con una mediana de 94,4 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (RI 82 ml/min/1,73m<sup>2</sup>–107,2 ml/min/1,73m<sup>2</sup>). Acorde con la definición de ERC para este estudio, se identificaron 40 casos prevalentes en el 2007 (2,5%, IC 95% 1,7-3,2), de los cuales 8,8% presentaba hipertensión, 8,3% diabetes y 15% las dos condiciones. En los participantes evaluados en la etapa basal y con seguimiento se identificaron ocho casos incidentes (0,4%, IC95% 1,7-3,2). La diferencia en la TFGe entre la evaluación basal y el seguimiento (TFG 2017–TFG 2007) para la cohorte fue de 2,4 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, es decir, el promedio en la segunda evaluación fue mayor con respecto a la primera, lo cual se ve reflejado en el signo del delta.

Con respecto a la variable independiente, la mediana para la razón Tg/HDL fue de 3,3 (IC95% 3,1-3,4); y los percentiles 10 y 90 fueron 1,3 (IC95% 1,2-1,4) y 8,9 (IC95% 8,4-9,5), respectivamente. Se observó que por encima del punto de corte definido de 3,75 se encontró un porcentaje de 44,2 (IC95% 41,7-46,6) participantes con valores superiores al mismo.

Al evaluar gráficamente la relación entre la TFGe y la razón Tg/HDL, se encontró que la TFGe pareciera similar en ambos sexos para valores normales de la razón, presentado en la **Figura 2**. No obstante, para los valores más altos de Tg/HDL observados en los participantes, la TFGe de los hombres empieza a hacerse mayor. Según esto, aparentemente la tasa estimada disminuye para las mujeres a medida que se incrementan los niveles de la razón, pero no se podría afirmar que lo anterior obedece a las dislipidemias y no a otras diferencias biológicas que podrían existir. Adicional a esto, al evaluar el promedio por sexo, se identificaron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ , prueba t de student). Algo similar ocurre con la relación según grupos de edad, evidenciado en la **Figura 3**. Se observó en la población estudiada una disminución en la media de la TFGe en los grupos de edad. Las diferencias anteriores resultaron además estadísticamente significativas (valor  $p < 0,001$ , análisis de varianza ANOVA). No obstante, dichas diferencias 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/HDL.



**Figura 2.** Relación entre la razón Tg/HDL basal y la TFGe tras diez años de seguimiento, según sexo.



**Figura 3.** Relación entre la TFGe basal y la razón Tg/HDL tras diez años de seguimiento, según edad.

En cuanto a la regresión no paramétrica realizada, la gráfica de regresión polinomial local no permitió identificar relaciones lineales o no lineales entre las variables estudiadas. A partir de esto, se puede descartar la necesidad de llevar a cabo regresiones no lineales para la variable exposición principal. Los estimadores obtenidos de los modelos de regresión múltiple, ajustados por todas las covariables, pueden ser consultados en la **Tabla 2**. En el modelo de regresión log-binomial, al ajustar por los principales factores de riesgo para la ERC, no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la razón Tg/HDL y la ERC (RR=1,1 IC95% 0,2–5,6). En el modelo para el delta de la TFGe tampoco se encontró una asociación estadísticamente significativa con la ERC (Coeficiente=-1,3; IC95% -3,6–0,9), ni cuando se analizó la asociación con la tasa en su forma continua (Coeficiente=0,4; IC95% -1,5–2,4).

**Tabla 2.** Modelos de Regresión utilizados para evaluar la asociación ERC y la razón Tg/HDL en participantes de INEFAC, 2007.

Variable	Coficiente	IC 95%	Valor p
<b>Modelo 1.</b> Regresión lineal para el delta de la TFGe y la razón Tg/HDL dicotómica.			
Razón Tg/HDL > 3,75	-1,29	-0,36 – 0,99	0,268
Edad	0,02	-0,07 – 0,11	0,678
Raza (blanca)			
Mestiza	-3,16	-5,28 – -1,05	0,003
Afro	-1,90	-13,40 – 9,6	0,746
Sexo (hombres)	-6,36	-8,97 – 3,76	<0,001
Circunferencia cintura (cm)	0,08	-0,05 – 0,22	0,241
Diabetes	3,31	-3,13 – 9,75	0,314
Hipertensión	-0,32	-3,30 – 2,66	0,832
Obesidad	1,00	-2,21 – 4,31	0,553
Alcohol (consumidor)	-1,23	-3,67 – 1,20	0,322
Cigarrillo (nunca)			
Pasado	1,11	-1,55 – 3,77	0,414
Actual	0,02	-2,84 – 2,89	0,988
Actividad física semanal (insuficiente)			
Moderada	2,16	-0,38 – 4,69	0,095
Alta	1,57	-0,75 – 3,90	0,185
<b>Modelo 2.</b> Regresión lineal para la TFGe en la forma continua y la razón Tg/HDL dicotómica.			
	<b>Coficiente</b>		
Razón > 3,75	0,43	-1,53 – 2,41	0,663
<b>Modelo 3.</b> Regresión log-binomial para incidencia de ERC y la razón Tg/HDL dicotómica.			
	<b>RR</b>		
Razón > 3,75	1,05	0,20 – 5,57	0,948

Todos los modelos de la tabla 2 fueron ajustados por: edad, raza, sexo, circunferencia de cintura, diabetes, hipertensión, obesidad, consumo de alcohol, cigarrillo y actividad física semanal.

## Discusión

La asociación entre la ERC y la razón Tg/HDL no resultó estadísticamente significativa. Una de las explicaciones de este resultado podría ser el bajo número de eventos incidentes encontrados en la muestra de estudio. En consecuencia, se requiere un mayor tamaño de muestra para aumentar el poder, con el fin de lograr encontrar diferencias significativas en los participantes del estudio. De esta forma, se podría identificar alguna diferencia estadísticamente significativa, en el caso de que existiera. 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, con lo que se podría 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<sup>11,29-31</sup>. En este sentido, es justo decir que precisamente la evidencia en la actualidad al respecto aún no es concluyente<sup>11,30</sup>.

Otra posible explicación de la no reproducibilidad, con relación a los hallazgos de algunos de los estudios previos en el tema, podría ser la existencia de diferencias intrínsecas debidas a la heterogeneidad biológica en la población estudiada, con respecto a aquellas donde la asociación ha sido encontrada como estadísticamente significativa<sup>3,10-12</sup>. Principalmente, poblaciones coreanas, japonesas y chinas<sup>10-11,13</sup>. En Colombia, se ha estimado una prevalencia de diabetes mellitus de 8,5%,

en  $\geq 18$  años<sup>32</sup>, lo cual resulta similar a las estimaciones acá encontradas en el seguimiento de la cohorte (7,9%), aunque dista de las de la línea basal (4,5%). Estas diferencias mencionadas podrían obedecer a una mayor 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. 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 asiáticas<sup>33</sup>. Al tomar en cuenta que la diabetes temprana es uno de los principales factores de riesgo para la ERC, este patrón podría actuar como un modificador de efecto para la asociación Tg/HDL y la enfermedad renal en estos grupos poblacionales.

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 HDL, LDL y CT son determinadas genéticamente<sup>34</sup>. Dichas variantes hereditarias podrían suponer también un factor modificador de la asociación antes mencionada, en países asiáticos.

Según la vía causal propuesta en el gráfico acíclico, las covariables del modelo son apropiadas para la evaluación de la asociación estudiada. A pesar de que se observa que la inclusión de la hipertensión, la obesidad y la diabetes en las regresiones podrían representar sobreajuste del modelo, el diagnóstico a partir del factor de inflación de la varianza deja en evidencia que no existe colinealidad.

Por su parte, la población de Bucaramanga podría presentar particularidades que se relacionarían con la asociación Tg/HDL-ERC de forma diferencial. En estos grupos se ha conocido que la prevalencia de enfermedad renal es menor comparado con otros grupos étnicos como los asiáticos y los afrodescendientes<sup>35</sup>. Adicionalmente, se conoce que en los hispanos la incidencia de la ERC es menor, en parte por la menor frecuencia de los principales factores de riesgo. Los estudios aquí revisados, que han evaluado la asociación en otras poblaciones, son en su mayoría diseños de corte transversal<sup>10,26,27</sup>; en todos ellos el hallazgo ha resultado positivo. 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<sup>17,19,21</sup>. Sin embargo, esta asociación debería confirmarse en estudios de cohorte que permitan evaluar la relación temporal.

Al ser comparada con otras lipoproteínas, la razón Tg/HDL ha mostrado la mayor correlación con el incremento en la excreción de albúmina urinaria y con la ERC misma<sup>16</sup>. Todo lo anterior, podría también explicar el no hallazgo de esta relación en el presente estudio.

Dentro de las limitaciones se encuentra la posibilidad de causalidad reversa, al tomar en cuenta que las dislipidemias son una de las complicaciones de la ERC, y a su vez pueden exacerbarse cuando existe daño renal preexistente<sup>12</sup>. Si bien, el diseño del presente estudio podría contribuir a identificar el factor precursor del desenlace estudiado, cabe anotar que el seguimiento se realizó entre 6 y 9 años después. Por lo tanto, en el transcurso de esta evaluación podrían haberse presentado estos eventos, de forma reversa, y haberse identificado durante la siguiente evaluación de la cohorte. Algo similar aplicaría para las covariables de los modelos planteados, especialmente aquellas referentes a hábitos de los participantes (consumo de alcohol, cigarrillo y actividad física). Si bien estas prácticas previas a la enfermedad estarían relacionadas con el inicio de la misma, otra opción sería que una vez se diagnostica la enfermedad renal las personas decidan modificar dichos hábitos con el fin de controlar su progresión. Asimismo, cabe la posibilidad de la existencia de causalidad reversa en diseños transversales previos que han evaluado dicha asociación<sup>6</sup>.

La principal limitación del presente estudio consiste en que la determinación de ERC, a través de la disminución de la TFGe, se realizó con un único valor calculado a partir del primer seguimiento de la cohorte. Lo anterior podría originar una sobreestimación de los casos de la enfermedad, según lo enunciado por algunos autores<sup>19,21</sup>. No obstante, lo anterior no invalida los resultados obtenidos, pues podrían también subestimarse aquellos casos no diagnosticados en los que la TFGe aún no ha disminuido drásticamente, por lo cual serían tomados como no casos. Además, este sería un error de medición no diferencial al haber sido cometido por igual en todos los sujetos, y por lo tanto esto llevaría a subestimar la asociación. A pesar de esto, 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.



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 resulta pertinente rescatar que la muestra fue obtenida por un muestreo probabilístico, el cual permite hacer inferencias a toda la población. Esto facilita un poco más las generalizaciones obtenidas a partir de los presentes hallazgos. 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, contribuyeron a disminuir los potenciales sesgos de información para el momento de la evaluación. Por último, los evaluadores estaban enmascarados para las hipótesis del estudio y el valor de las características de los pacientes.

En adición, especialmente por lo relativamente novedoso del tema y dado que la evidencia aún es escasa, debe considerarse la posible existencia de sesgo de publicación<sup>36</sup>. 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 publicarlo. Por consiguiente, se pondría en duda la consistencia de los resultados encontrados en la literatura y ratificaría la importancia de publicar hallazgos negativos, como es el caso del presente reporte<sup>37</sup>. Por todo lo anterior, resulta favorable también la publicación de resultados negativos o no significativos estadísticamente<sup>36-37</sup> que contribuyen con el esclarecimiento de la asociación ERC-Tg/HDL en la población estudiada.

Se puede concluir que pese a no encontrar asociación entre la razón Tg/HDL y la incidencia de ERC, se logró identificar que el 25% de los participantes no conocía su estado ni contaba con un diagnóstico previo. El presente análisis constituye un punto de partida en la exploración de esta asociación en América Latina y Colombia.

### Consideraciones éticas

El presente constituye un estudio con datos secundarios generados a partir de la cohorte INEFAC, por lo tanto, no representó riesgo alguno para los participantes evaluados. Adicionalmente, para dar cumplimiento a los principios éticos de investigación en seres humanos, autonomía, justicia, beneficencia y no maleficencia, se tomó como referencia la Declaración de Helsinki, junto con el Título II de la Resolución 8430 de 1993,

de la constitución Colombiana. El presente trabajo fue avalado por el comité de ética de la Universidad Industrial de Santander.

### Conflicto de interés

Los autores manifiestan tener ningún conflicto de interés en el presente estudio.

### Referencias

1. Levey AS, 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): 247-259. doi: <http://dx.doi.org/doi:10.1038/sj.ki.5002343>.
2. Cusumano AM, González BM. Chronic kidney disease in Latin America: Time to improve screening and detection. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008; 3(2): 594-600. doi: <http://dx.doi.org/doi:10.2215/CJN.03420807>.
3. Tsimihodimos V, Mitrogianni Z, Elisaf M. Dyslipidemia associated with chronic kidney disease. *Open Cardiovasc Med J.* 2011; 5(Vldl): 41-48. doi: <http://dx.doi.org/doi:10.2174/1874192401105010041>.
4. 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: 2154-2169. doi: <http://dx.doi.org/doi:10.1161/01.CIR.0000095676.90936.80>.
5. Thomas R, Kanso A, Sedor JR. Chronic kidney disease and its complications. *Prim Care.* 2008; 35(2): 329-344. doi: <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.pop.2008.01.008>.
6. 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. doi: [http://dx.doi.org/doi:10.1016/S0140-6736\(13\)60687-X](http://dx.doi.org/doi:10.1016/S0140-6736(13)60687-X).
7. Cuenta de Alto Costo. Boletín de información técnica especializada. 2018.
8. Fondo colombiano de enfermedades de alto costo. Situación de la enfermedad renal en Colombia 2015.
9. Wang F, Ye P, Luo L, Xiao W, Wu H. Association

- of risk factors for cardiovascular disease and glomerular filtration rate: a community-based study of 4925 adults in Beijing. *Nephrol Dial Transplant.* 2010; 25: 3924-3931. doi: <http://dx.doi.org/doi:10.1093/ndt/gfq327>.
10. 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.* Elsevier Ltd. 2014; 233(1): 260–267. doi: <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.atherosclerosis.2013.12.037>
  11. 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.* 2014; 9(9): e106778. doi: <http://dx.doi.org/doi:10.1371/journal.pone.0106778>.
  12. 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.
  13. 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): 125-132. doi: <http://dx.doi.org/doi:10.2215/CJN.03390807>.
  14. Chan CM. Hyperlipidaemia in chronic kidney disease. *Ann Acad Med Singapore.* 2005; 34(1): 31-35.
  15. Vaziri ND. Dyslipidemia of chronic renal failure: the nature, mechanisms, and potential consequences. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2019; 290(2): F262-F272. doi: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00099.2005>.
  16. Lodh M, Lal S, Goswami B, Karmakar P, Parida AK. Dyslipidemia in chronic renal failure: ¿Cause or effect? *Asian J Med Sci.* 2016; 7(5): 42-46. doi: <http://dx.doi.org/doi:10.3126/ajms.v7i5.14755>.
  17. Tsuruya K, Kitazono T, Yoshida H, Iseki K, Nagata M, Iseki C, et al. Impact of the triglycerides to high-density lipoprotein cholesterol ratio on the incidence and progression of CKD: a longitudinal study in a large Japanese population. *Am J Kidney Dis.* 2015; 66(6): 972-983. doi: <http://dx.doi.org/doi:10.1053/j.ajkd.2015.05.011>.
  18. Sonmez A, Yilmaz MI, Saglam M, Unal HU, Hakki MG, Karaman C, et al. The role of plasma triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio to predict cardiovascular outcomes in chronic kidney disease. *Lipids in Health and Disease.* 2015; 14:29. doi: <https://doi.org/10.1186/s12944-015-0031-4>.
  19. Mänttari M, Tiula E, Alikoski T, Manninen V. Effects of hypertension and dyslipidemia on the decline in renal function. *Hypertension.* 1995; 26: 670-675. doi: <http://dx.doi.org/doi:10.1161/01.HYP.26.4.670>.
  20. Aljabri KS, Bokhari SA, Alshareef MA, Khan PM, AbuElsaoud HM, Jalal MM, et al. Serum lipid profiles in patients with chronic kidney disease in a Saudi population. *Endocrinol Metab Int J.* 2019; 7(1): 41-46.
  21. 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.
  22. Fukuyama N, Homma K, Wakana N, Kudo K, Suyama A, Ohazama H, et al. Validation of the Friedewald equation for evaluation of plasma LDL-Cholesterol. *J Clin Biochem Nutr.* 2008; 43(1): 1-5. doi: <http://dx.doi.org/doi:10.3164/jcbn.2008036>.
  23. American academy of family physicians. practice guidelines: New AHA Recommendations for blood pressure measurement - FP Essent. 2005.
  24. Martínez A, Górriz JL, Bover J, Segura-de la Morena J, Cebollada J, Escalada J, et al. Documento de consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. *Atención Prim.* 2014; 46(9): 501-519. doi: <http://dx.doi.org/doi:10.1016/j.aprim.2014.09.002>.
  25. 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.
  26. 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): 173-179. doi: <http://dx.doi.org/doi:10.1159/000323895>.
  27. 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): 1524-1529. doi: <http://dx.doi.org/10.3346/jkms.2012.27.12.1524>.
28. Sauer B, Brookhart MA, Roy JA, VanderWeele TJ. Covariate Selection. In: Velentgas P, Dreyer NA, Nourjah P, Smith ST, Marion M. Torchia editors. Developing a protocol for observational comparative effectiveness research: a user's guide. Rockville: agency for healthcare research and quality; 2013.p. 1-32.
29. 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. doi: <http://dx.doi.org/doi:10.1371/journal.pone.0079738>.
30. 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. 2013; 46: 750-754. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2013.01.011>.
31. 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. 2012; 17: 532-538. doi: <http://dx.doi.org/doi:10.1111/j.1440-1797.2012.01607.x>.
32. Vargas-Uricoechea H, Casas-Figueroa LA. Epidemiología de la diabetes mellitus en Sudamérica: la experiencia de Colombia. Clin Investig Arterioscler. 2016; 28(5): 245-256. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2015.12.002>.
33. Ramachandran A, Snehalatha C, Shetty AS, Nanditha A. Trends in prevalence of diabetes in Asian countries. World J Diabetes. 2012; 3(6): 110-117. doi: <http://dx.doi.org/doi:10.4239/wjd.v3.i6.110>.
34. 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. doi: <http://dx.doi.org/doi:10.1194/jlr.P007476>.
35. 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. doi: <http://dx.doi.org/doi:10.1681/ASN.2005101122>.
36. Fernández-Niño J. Comentario editorial. La importancia de publicar estudios con resultados "negativos". Rev Univ Ind Santander Salud. 2016; 48(4): 467-468.
37. 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.

**Abreviaturas y unidades de medida**

triglicéridos/lipoproteína de alta densidad	Tg/HDL
Enfermedad Renal Crónica	ERC
Tasa de Filtración Glomerular estimada	TFGe
Hipertensión arterial	HTA
Miligramo/decilitro	mg/dL
Equivalentes metabólicos	METS