



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

“EVALUANDO LA INFLUENCIA DE
DIFERENTES NIVELES DE
URBANIZACIÓN Y ALTITUD EN LA
INCIDENCIA DE DISLIPIDEMIA:
COHORTE CRONICAS”

TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS EN
INVESTIGACIÓN EPIDEMIOLÓGICA

DANIEL ENRIQUE MENDOZA QUISPE

LIMA – PERÚ

2022

ASESOR

Antonio Bernabe-Ortiz, MD, MPH, PhD

JURADO DE TESIS

MG. JANETH MARILYN TENORIO MUCHA

PRESIDENTE

DR. JUAN CARLOS BAZO ALVAREZ

VOCAL

DR. RODRIGO MARTIN CARRILLO LARCO

SECRETARIO

DEDICATORIA.

A mis padres, por brindarme educación
y motivarme a superarme cada día.

A mis hermanos, por ser incondicionales
y acompañarme en todos mis retos.

A mis abuelitas, por ser eternas luchadoras.

A mis abuelitos, y a mis tíos quienes lucharon en vida y hoy gozan de la gloria
eterna.

AGRADECIMIENTOS.

A mi asesor de tesis, el Dr. Antonio Bernabe, por su guía constante.

A los docentes y amigos de la Maestría en Ciencias en Investigación Epidemiológica, por sus enseñanzas durante la elaboración de este estudio.

A todos los miembros de CRONICAS, Centro de Excelencia en Enfermedades Crónicas, por permitirme aprender de ustedes.

A todos los participantes del estudio CRONICAS por su valiosa participación y contribución a la ciencia.

A Dios, por permitirme seguir adelante.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO.

Este estudio de tesis fue autofinanciado. El estudio de cohorte CRONICAS fue financiado por el Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones y la Sangre de los Institutos Nacionales de Salud del Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos (contrato número HHSN268200900033C).

Los financiadores no tuvieron ningún rol durante la elaboración de este estudio de tesis.

EVALUANDO LA INFLUENCIA DE DIFERENTES NIVELES DE URBANIZACIÓN Y ALTITUD EN LA INCIDENCIA DE DISLIPIDEMIA: COHORTE CRONICAS

INFORME DE ORIGINALIDAD

9%

INDICE DE SIMILITUD

8%

FUENTES DE INTERNET

8%

PUBLICACIONES

6%

TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1

wjgnet.com

Fuente de Internet

<1%

2

researchonline.lshtm.ac.uk

Fuente de Internet

<1%

3

link.springer.com

Fuente de Internet

<1%

4

www.mdpi.com

Fuente de Internet

<1%

5

abccardiol.org

Fuente de Internet

<1%

6

www.wjgnet.com

Fuente de Internet

<1%

7

journals.plos.org

Fuente de Internet

<1%

8

genomemedicine.biomedcentral.com

Fuente de Internet

<1%



TABLA DE CONTENIDOS

I.	INTRODUCCIÓN.....	1
II.	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	5
III.	MARCO TEÓRICO	6
III.1.	Las enfermedades cardiovasculares	6
III.2.	Dislipidemia.....	6
III.3.	Fisiopatología de la dislipidemia	9
III.4.	Factores de riesgo asociados a dislipidemia	10
III.5.	Urbanización y dislipidemia	14
III.6.	Altitud y dislipidemia.....	15
IV.	JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	16
V.	OBJETIVOS.....	20
V.1.	Objetivo general.....	20
V.2.	Objetivos específicos.....	20
VI.	METODOLOGÍA.....	21
VI.1.	Diseño del estudio.....	21
VI.2.	Población.....	23
VI.3.	Criterios de selección	23
VI.4.	Tamaño de muestra y muestreo	26
VI.5.	Procedimientos del estudio.....	26
VI.6.	Variables del estudio	30
VI.7.	Plan de análisis estadístico	33
VI.8.	Cálculo de la potencia estadística	36
VI.9.	Aspectos éticos	37
VII.	RESULTADOS	38
VII.1.	Descripción basal de la muestra total y de las cinco submuestras	38
VII.2.	Incidencia de dislipidemia y factores asociados en el análisis bivariado ...	42
VII.3.	Asociación entre urbanización y altitud con la incidencia de dislipidemia.	45
VII.4.	Análisis de sensibilidad.....	49
VIII.	DISCUSIÓN.....	52
VIII.1.	Relevancia para la salud pública	58
VIII.2.	Fortalezas y limitaciones	61
IX.	CONCLUSIONES	71
X.	RECOMENDACIONES.....	72
XI.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	74
XII.	ANEXOS	

RESUMEN

Introducción: Los efectos de residir en áreas urbanas en comparación con áreas rurales, o en áreas ubicadas a altitud elevada comparados con lugares de baja altitud, sobre los perfiles lipídicos y la incidencia de dislipidemia han sido poco estudiados.

Objetivo: Evaluar la asociación entre urbanización y altitud con la incidencia de cinco tipos diferentes de dislipidemia en adultos peruanos ≥ 35 años.

Métodos: Estudio observacional de cohorte prospectiva de datos del estudio CRONICAS. Utilizando datos del enrolamiento (2010) y del seguimiento (~ 2.4 años después), se analizó la incidencia de cada tipo de dislipidemia por separado excluyendo los casos prevalentes de la muestra basal. Los tipos de dislipidemia se definieron utilizando los criterios del NCEP ATP-III: hipercolesterolemia (≥ 200 mg/dL), colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-c) elevado (≥ 130 mg/dL), colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-c) bajo (hombres < 40 mg/dL, mujeres < 50 mg/dL), colesterol no-HDL elevado (≥ 160 mg/dL), e hipertrigliceridemia (≥ 150 mg/dL). Las exposiciones fueron urbanización (altamente urbanizado, urbano, semi-urbano y rural) y altitud (baja altitud y altitud elevada). La razón de tasas de incidencia (RTI) y sus intervalos de confianza al 95% (IC 95%) son reportados.

Resultados: La incidencia de hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, LDL-c elevado, colesterol no HDL elevado, y HDL-c bajo fue de 22.0 (IC 95% 19.6-24.5), 20.1 (IC 95% 17.7-22.5), 15.3 (IC 95% 13.2-17.3), 13.0 (IC 95% 11.9-15.9) y 11.1 (IC 95% 9.6-14.2) casos por 100 personas-año, respectivamente. En comparación con habitantes de baja altitud, la incidencia de HDL-c bajo entre aquellos expuestos a altitud elevada fue más del triple (RTI 3.22; IC 95% 2.00-5.20) y la de LDL-c

elevado fue 35% menor (RTI 0.65; IC 95% 0.45-0.94). Urbanización no estuvo significativamente asociada con dislipidemia. **Conclusiones:** Los individuos que residen a altitud elevada mostraron un mejor perfil de LDL-c, pero uno peor de HDL-c, expresados como menor incidencia de LDL-c elevado y mayor incidencia de colesterol HDL-c bajo, respectivamente. La urbanización no se asoció con la incidencia a corto plazo de dislipidemia.

PALABRAS CLAVE

DISLIPIDEMIAS, LÍPIDOS, URBANIZACIÓN, ALTITUD, INCIDENCIA, PERÚ.

ABSTRACT

Background: Effects of living in urban versus rural locations, or in high- versus low-altitude settings over lipid profiles and the incidence of dyslipidemia remain unclear.

Aim: To evaluate the association between urbanization and altitude with five different incident dyslipidemia traits among Peruvian adults aged ≥ 35 years.

Methods: Observational, prospective cohort analysis of the CRONICAS Study. Using baseline (2010) and follow-up data (~2.4 years later), the incidence of each trait was separately analyzed by excluding prevalent cases from the baseline sample. Traits were defined using NCEP ATP-III criteria: hypercholesterolemia (≥ 200 mg/dL), high low-density lipoprotein cholesterol [LDL-c] (≥ 130 mg/dL), low high-density lipoprotein cholesterol [HDL-c] (males < 40 mg/dL, females < 50 mg/dL), high non-HDL-c (≥ 160 mg/dL), and hypertriglyceridemia (≥ 150 mg/dL). Urbanization (highly-urban, urban, semi-urban, and rural) and altitude (low- and high-altitude) were the exposures. Incidence rate ratios (IRR) and 95% confidence intervals (95% CI) are reported.

Results: The incidence of hypertriglyceridemia, hypercholesterolemia, high LDL-c, high non-HDL-c, and low HDL-c was of 22.0 (95% CI 19.6-24.5), 20.1 (95% CI 17.7-22.5), 15.3 (95% CI 13.2-17.3), 13.0 (95% CI 11.9-15.9) and 11.1 (95% CI 9.6-14.2) cases per 100 person-years, respectively. Compared to lowlanders, the incidence of low HDL-c among highlanders was over three folds higher (IRR 3.22; 95% CI 2.00-5.20) and that of high LDL-c was lower (IRR 0.65; 95% CI 0.45 – 0.94). Urbanization was not significantly associated with dyslipidemia.

Conclusions: Individuals living at high-altitude showed better LDL-c, but worse HDL-c profile expressed as lower incidence of high LDL-c and higher incidence of low HDL-c, respectively. Urbanization was not associated with the short-term incidence of dyslipidemia.

KEY WORDS

DYSLIPIDEMIAS, LIPID, URBANIZATION, ALTITUDE, INCIDENCE, PERU.

I. INTRODUCCIÓN

Dislipidemia es la alteración del metabolismo de lípidos que incluye la elevación sérica de colesterol total (CT), triglicéridos, o lipoproteínas de colesterol de baja densidad (LDL-c), o la disminución de lipoproteínas de colesterol de alta densidad (HDL-c) (1–4). Dislipidemia es un factor de riesgo mayor, causal e independiente de enfermedad aterosclerótica y de mortalidad por enfermedades cardiovasculares (ECVs) (1,5). Además, las ECVs son consideradas la primera causa de muerte global desde los últimos 30 años, especialmente en países de bajos y medianos ingresos, en los que se concentra alrededor de 80% de muertes por dicho grupo de enfermedades (6). En Latinoamérica, la prevalencia de dislipidemia es elevada, especialmente la concentración baja de HDL-c, la cual se puede encontrar en cerca del 50% de la población. Además, otros tipos de dislipidemia como hipercolesterolemia (≥ 240 mg/dL), la concentración elevada de LDL-c (≥ 160 mg/dL), y la hipertrigliceridemia (≥ 200 mg/dL) se encuentran en alrededor del 20% de la población (7).

Los niveles lipídicos son influenciados por las características del ambiente físico en el que vivimos, tales como el nivel de urbanización y el nivel de altitud de la localidad que nos rodea, los cuales pueden modificar los patrones genéticos, biológicos, ambientales, y de comportamiento (8–10). El desarrollo urbano ha traído como consecuencia mejoras en los servicios de salud y en tecnología, sin embargo también ha significado cambios en los patrones dietéticos (por ejemplo, aumento del consumo de alimentos ricos en calorías, azúcares, grasas saturadas, o de productos ultraprocesados) y en los niveles de actividad física (por ejemplo, aumento del sedentarismo, menor dedicación al ejercicio físico en tiempo libre, o

trabajos que exigen menor actividad física), potencialmente favoreciendo la ocurrencia de dislipidemia (10,11). A diferencia de las poblaciones rurales, las poblaciones de entornos urbanos suelen tener mayor frecuencia de factores de riesgo y de condiciones cardiometabólicas tales como obesidad, dislipidemia, diabetes, e hipertensión arterial (12,13). Aunque en comparación con zonas rurales, diversos estudios de investigación han mostrado que las poblaciones más urbanizadas presentan mayor prevalencia de hipercolesterolemia, LDL-c elevado e hipertrigliceridemia (pero no de HDL-c bajo) (10,14), la evidencia actual se basa predominantemente en estudios donde se analiza la urbanización de forma dicotómica (urbano, rural), y en estudios transversales, con limitadas evaluaciones prospectivas y falta de estimaciones de incidencia (8,10,15). Los estudios de cohorte prospectiva pueden confirmar o no los hallazgos de los estudios transversales, ampliando el nivel de conocimiento sobre el impacto de la urbanización en los niveles de perfil lipídico (16). Los estudios transversales han sido el punto partida para investigar las diferencias en la prevalencia de dislipidemia entre zonas urbanas y rurales. Los estudios transversales, al tener una única medición, no permiten establecer si la residencia a determinado nivel de urbanización precedió la ocurrencia de dislipidemia, es decir no aportan evidencia de temporalidad (17). Los estudios transversales tampoco permiten diferenciar en que áreas estarían ocurriendo mayor cantidad de casos nuevos o incidentes de dislipidemia, ya que los estimados de prevalencia incluyen tanto casos nuevos y antiguos de dislipidemia (18). Tanto temporalidad como incidencia de dislipidemia se pueden estudiar en estudios de cohorte donde los sujetos se encuentran libres de dislipidemia al inicio del estudio, y se observa en el tiempo

si desarrollan o no dislipidemia (17,19–21). Contando ya con evidencia de estudios transversales, la evidencia añadida por estudios de cohorte también ayudaría a comprender si las diferencias observadas en la prevalencia de dislipidemia entre zonas urbanas y rurales se deben a que en las zonas urbanas (vs. zonas rurales, o viceversa) estarían presentándose a mayor velocidad casos nuevos de dislipidemia (mayor incidencia), o podría ocurrir que las incidencias son similares, pero las diferencias se deben a acumulación de casos de dislipidemia persistentes debido a otras causas (22).

Los entornos de altitud elevada están caracterizados por la adaptación de sus habitantes a la hipoxia a fin de mejorar la utilización de oxígeno (9). Aunque los habitantes de altura pueden presentar ciertas ventajas (por ejemplo, exposición a menores niveles de polución, o mayor performance físico en habitantes adaptados), las poblaciones de altura también han presentado cambios en sus estilos de vida, en el tipo de actividades ocupacionales que desarrollan, y en factores culturales debido a la influencia de la migración y de la introducción de ‘patrones urbanos’ (tales como el incremento del sedentarismo, la introducción de productos ultraprocesados, supermercados, y restaurantes de comida rápida, entre otros) (9). La hipoxia en los sitios de altitud elevada también desencadena mecanismos biológicos que podrían favorecer los niveles lipídicos, como la regulación de la leptina, el aumento del catabolismo y el descenso del peso corporal (23), a la vez que algunos otros mecanismos podrían ser desfavorables en el perfil lipídico, como la expresión del HIF (asociado a resistencia a la insulina) (9) y alteraciones en el metabolismo de los triglicéridos (aumento de la lipólisis intracelular, disminución del aclaramiento de triglicéridos, entre otros)

(24). Algunos estudios analíticos han reportado menor prevalencia de dislipidemia (o niveles lipídicos más favorables) en poblaciones que viven a altitud elevada, comparada con aquellas a nivel del mar en Perú, Ecuador, Omán, España y China (25–31). Por el contrario, otros autores han reportado hallazgos opuestos en estudios realizados en Perú, Estados Unidos, Omán, Islas Mediterráneas, y Argentina, es decir, mayor prevalencia de dislipidemia en poblaciones expuestas a altitud elevada (32–37). Sin embargo, todos estos estudios fueron de tipo transversal (25–37), evidenciando la necesidad de evaluaciones de cohorte.

Por ello, el objetivo del presente estudio de tesis fue evaluar por separado la asociación temporal entre el nivel de urbanización y el nivel de altitud con la incidencia de cinco tipos de dislipidemia (hipercolesterolemia, LDL-c elevado, HDL-c bajo, colesterol no HDL elevado, e hipertrigliceridemia).

II. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿En personas mayores de 35 años, la exposición a mayor nivel de urbanización/menor nivel de altitud está asociada a mayor incidencia de cinco tipos de dislipidemia (hipercolesterolemia, LDL-c elevado, HDL-c bajo, colesterol no HDL elevado, e hipertrigliceridemia)?

III. MARCO TEÓRICO

III.1. Las enfermedades cardiovasculares

Desde hace más de 30 años, las ECVs se mantienen como la principal causa global de muerte. En el 2013 ocurrieron 18 millones de muertes por ECV, siendo para ese año la segunda causa global de muerte después del cáncer. Más del 80% de estas ocurrieron en países de bajos y medianos ingresos. (38) Según el Global Burden Diseases Study, en el 2016 las muertes por enfermedades no transmisibles representaron el 72.3% (IC 95% 71.2 - 73.2), siendo las ECVs la principal causa de mortalidad a nivel mundial: en el 2016 ocurrieron 17.6 millones de muertes por ECVs, cantidad 14.5% mayor respecto a la del año 2006 (39). En el mismo estudio, el 85.1% de las muertes por ECVs (2016) se debió a enfermedad isquémica coronaria y accidente cerebrovascular (39). En Latinoamérica la primera causa de muertes es la ECV aterosclerótica, más del 70% debido a infarto de miocardio y stroke (40).

III.2. Dislipidemia

Dislipidemia, la alteración del metabolismo de los lípidos en la sangre, es un factor de riesgo de aterosclerosis, de posterior desarrollo de ECVs y de mortalidad por las mismas. Los marcadores de dislipidemia más utilizados son el colesterol total, el LDL-c, el HDL-c y los triglicéridos, por su establecida correlación con eventos cardiovasculares (1,40–43).

Actualmente las tasas de prevalencia de dislipidemia son elevadas, sobre todo en países de bajos y medianos ingresos, como en Latino América (40,44). En las últimas tres décadas (1980-2008), el promedio de niveles de colesterol a

nivel mundial se redujo en <1 mmol/L (<38.7 mg/dL) por cada diez años, y en países de altos ingresos (Australasia, Norteamérica y Europa del Oeste) esta reducción fue mayor (aproximadamente 0.2 mmol/L o 7.7 mg/dL por cada diez años). Sin embargo, en regiones como el Este/Sudeste de Asia y el Pacífico, el promedio de colesterol total se incrementó en cerca de 0.1 mmol/L (≤ 3.9 mg/dL) por cada década (45). La relevancia de estas variaciones en los niveles poblacionales de lípidos puede entenderse mejor evaluando el impacto que ocasionan las reducciones de los niveles lipídicos en la mortalidad por ECVs.

La disminución de colesterol sérico en 1 mmol/L (38.7 mg/dl) disminuye la mortalidad por enfermedad isquémica coronaria en aproximadamente la mitad (hazard ratio 0.44 ; IC 95% $0.42-0.48$), un tercio (hazard ratio 0.66 ; IC 95% $0.65-0.68$) y un sexto (hazard ratio 0.83 ; IC 95% $0.81-0.85$) en los grupos de edad de 40-49 años, 50-69 años y 70-89 años, respectivamente (41). Un meta-análisis de 34 ensayos clínicos ($n=136,299$) mostró que los tratamientos que son más agresivos en la de reducción de LDL-c se asocian a mayor reducción en la mortalidad por todas las causas, siendo mayor la disminución en aquellos individuos con niveles basales de LDL-c más altos (46).

El Latin American Consortium of Studies in Obesity (LASO) evaluó la prevalencia de factores de riesgo y enfermedades cardiovasculares en 8 países de Latino América y el Caribe (44). Las prevalencias reportadas de HDL-c bajo (<40 mg/dL en hombres, <50 mg/dL en mujeres), hipertrigliceridemia (≥ 150 mg/dL), hipercolesterolemia (≥ 240 mg/dL) y LDL-c elevado (≥ 160 mg/dL) en la región fueron de 53.3% (IC 95% $47.0 - 63.4$), 26.5% (IC 95% $19.0 - 35.7$),

8.9% (IC 95% 6.9 - 11.4) y 8.5% (IC 95% 5.8 - 12.2), respectivamente (44). Además, la prevalencia de HDL-c bajo fue mayor en Latinoamérica que en los Estados Unidos (53.3 vs. 33.7%) (44). En comparación con la prevalencia promedio del resto de países de la región, Perú tuvo menor prevalencia de hipercolesterolemia (razón de prevalencia 0.75), de hipertensión (razón de prevalencia 0.65), y de diabetes (razón de prevalencia 0.41) (44).

En Latinoamérica, el tipo de dislipidemia más frecuente es el HDL-c bajo (7,40). Se ha propuesto que esta predisposición al HDL-c bajo en población hispana se debe a la interacción entre factores genéticos y ambientales. Entre los factores ambientales, se mencionan características asociadas a menores concentraciones de HDL-c como la obesidad, hipertrigliceridemia y el síndrome metabólico (47). Entre los factores genéticos, se ha postulado que ciertos genes específicos de la población hispana influyen en el perfil lipídico (47). En el modelo propuesto por Aguilar-Salinas y cols. (47) se explica que generaciones anteriores de hispanos estuvieron expuestas a condiciones adversas, como hambre y pobreza, y producto de ello presentaron adaptaciones genéticas a fin de almacenar y utilizar más eficientemente los nutrientes en periodos de escasez, pero que a su vez causan disminución del HDL-c. Un ejemplo de esto es la variante R230C/C230C que disminuye la expresión de transportadores de casetes de unión a ATP. Esto permitió en el pasado preservar mejor las reservas de colesterol, sin embargo, esta variante sumada a la actual adopción de estilos de vida no saludables causa un efecto negativo sobre los niveles de HDL-c, y posiblemente de otros factores metabólicos (47).

III.3. Fisiopatología de la dislipidemia

Los lípidos (el colesterol y los triglicéridos) son transportados por lipoproteínas que se dividen en lipoproteínas de colesterol de alta densidad (HDL-c, High density lipoprotein cholesterol), lipoproteínas de densidad intermedia (IDL-c, Intermediate density lipoprotein), lipoproteínas de baja densidad (LDL-c, Low density lipoprotein), lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL-c, Very low density lipoprotein), y los quilomicrones (48). El transporte de colesterol es necesario para la síntesis y reparación de membranas celulares, y otros procesos metabólicos como la B-oxidación de ácidos grasos, síntesis de hormonas esteroideas. El LDL-c es el principal transportador de colesterol desde el hígado hacia el resto de órganos, mientras que el HDL-c hace un transporte retrógrado, transportando el colesterol desde los órganos periféricos hacia el hígado (48). Por ello se le atribuye al LDL-c un rol importante en la formación de placas ateroscleróticas, mientras que al HDL-c un rol ateroprotector.

Dislipidemia es un factor de riesgo para aterosclerosis, el proceso inflamatorio crónico de los vasos sanguíneos que conduce a la formación de placas de colesterol (42). Durante el desarrollo de las placas ateroscleróticas ocurre una serie de eventos biológicos como la disrupción del endotelio, la activación de macrófagos por parte de los linfocitos T, fagocitosis del colesterol realizada por los macrófagos, la migración de células de músculo liso hacia la íntima, la producción de matriz extracelular, la formación de la capa fibrosa de la placa, y la neovascularización (42). Las placas ateroscleróticas van creciendo progresivamente y pueden generar diversas complicaciones como la obstrucción progresiva de un vaso sanguíneo, o la ruptura total o parcial de la

placa que puede generar trombosis de los vasos sanguíneos (42). Estos eventos se traducen clínicamente en enfermedad coronaria isquémica, accidentes cerebrovasculares, enfermedad arterial periférica, entre otros.

Otro aspecto importante es que la mayoría de pacientes suele presentar más de un tipo de dislipidemia, como una combinación de colesterol total elevado y además HDL-c bajo o triglicéridos elevados (42). Al respecto, existe un tipo de dislipidemia conocida como aterogénica la cual está definida por la presencia de i. lipoproteínas ricas en triglicéridos, ii. LDL-c normal o ligeramente elevado, pero con predominancia de partículas LDL-c pequeñas y densas, iii. incremento del colesterol no-HDL-c, y iv. bajos niveles de HDL-c (49).

III.4. Factores de riesgo asociados a dislipidemia

La dislipidemia es afectada por factores biológicos y ambientales. Además, la mayoría de dislipidemias son de causa secundaria a etiologías como inactividad física, ingesta elevada de grasas, obesidad, diabetes, hipertensión, síndrome metabólico, enfermedad hepatobiliar, uso de drogas (esteroides, progestinas, diuréticos), entre otros (42). Son raras las causas primarias de dislipidemia. A continuación, se describen los factores de riesgo asociados a dislipidemia, con énfasis en aquellos pertinentes para este estudio.

Edad: Las placas ateroscleróticas pueden formarse desde edades tempranas, habiéndose reportado que en adolescentes y jóvenes también se detecta dislipidemia (50). Dado que la dislipidemia puede encontrarse desde edades tempranas, es factible también poder prevenir su aparición posterior utilizando intervenciones apropiadas.

Dieta: La dieta es un factor importante en el desarrollo de aterosclerosis y de ECVs. Se ha reportado menores tasas de ECVs en estudios observacionales realizados en poblaciones con baja ingesta de grasas saturadas, así como en ensayos clínicos aleatorizados donde se reemplazaron las grasas saturadas por grasas no saturadas (51). *Oggioni y cols.* encontraron que los patrones dietéticos a nivel mundial pueden dividirse en tres tipos: la dieta agrícola, donde existe elevado consumo de cereales, alimentos ricos en almidón y legumbres, y menor ingesta calórica; la dieta occidentalizada, donde existe mayor ingesta calórica, y un consumo similar de carbohidratos, frutas, vegetales y huevos; y la dieta transicional, donde predomina la ingesta calórica, el consumo de grasas animales, carne, leche, bebidas alcohólicas, y menor consumo de cereales y alimentos ricos en almidón (52). El patrón dietético agrícola está asociado a menores concentraciones de colesterol y prevalencia de obesidad (52). El patrón de dieta occidental es característico de países con mayor nivel de urbanización e inactividad física.

Ejercicio: El ejercicio físico está asociado a menor prevalencia e incidencia de ECVs y también de dislipidemia. *Sarzynski y cols.*, midieron la condición física basal de adultos jóvenes, a través de una prueba de esfuerzo, y encontraron menor incidencia de dislipidemias a los 25 años de seguimiento, particularmente hipertrigliceridemia (53). La reducción de la resistencia a la insulina causada por la actividad física sería uno de los mecanismos.

Tabaquismo: es un factor de riesgo mayor de ECVs, y también se encuentra asociado a dislipidemia. El riesgo de dislipidemia se incrementa con el tiempo

de duración de tabaquismo y con la cantidad de cigarrillos diarios consumidos (54). En Perú, estudios previos han mostrado que la prevalencia de tabaquismo en el país es baja (55).

Dislipidemia en Poblaciones específicas: Las dislipidemias pueden tener un comportamiento particular en determinadas poblaciones. Por ejemplo, el rango de HDL-c en población de indígenas australianos es de 31.3 a 58.0 mg/dl en mujeres (0.81-1.50 mmol/L) y de 29.4 a 61.9 mg/dl en varones (0.76-1.60 mmol/L), una población heterogénea con tasas elevadas de prevalencia de HDL-c bajo y otras comorbilidades como diabetes y síndrome metabólico (56). Perú, por ejemplo, tiene tasas de hipercolesterolemia menores comparadas con otros países de Latinoamérica y el Caribe (44).

Factores genéticos: Existe susceptibilidad genética a dislipidemia. Un metaanálisis de subpoblaciones en China, identificó tres loci específicos de la población china asociados a incidencia de dislipidemia (HLA-C, LIPG, y LDLR), y también otros alelos específicos de cada subpoblación, demostrando heterogeneidad alélica (57). Es posible que la presencia de ciertos tipos de dislipidemia en poblaciones específicas pueda estar correlacionada con la presencia de factores genéticos, pero también podría estar asociada a la presencia de otros factores de riesgo como estilos de vida no saludables o presencia de enfermedades no transmisibles.

Obesidad: la obesidad está asociada a mayor prevalencia de hipertrigliceridemia, HDL-c bajo y de LDL-c elevado (58). En personas con obesidad, la elevación de ácidos grasos libres, producto de la lipólisis de

triglicéridos, contribuye al desarrollo de resistencia a la insulina, que tiene un rol crucial en el desarrollo de síndrome metabólico y otras ECVs (58). Por otro lado, la prevalencia de obesidad está inversamente asociada a altitud (9). Por ejemplo, el análisis prospectivo de la cohorte CRONICAS en Perú, mostró que la incidencia de diabetes en personas viviendo a altitud elevada fue 1.58 veces (IC 95% 1.01 a 2.48) la de aquellas viviendo a baja altitud (59). Se ha planteado que la altitud elevada regular los niveles de leptina, permitiendo una mayor saciedad, y esto explicaría parte de las menores tasas de obesidad encontradas en población de altura.

Hipertensión arterial: Desde el estudio Framingham, diferentes estudios mostraron que dislipidemia e hipertensión se presentan en conglomerados y su prevalencia conjunta es elevada (60). Ambas condiciones comparten mecanismos fisiopatológicos como activación del sistema renina angiotensina-aldosterona, disminución del óxido nítrico y aumento de endotelina-1, disfunción endotelial, e incremento de sensibilidad a la sal (61). Por ello es frecuente encontrar dislipidemia en personas con hipertensión arterial, y a su vez, la hipercolesterolemia puede incrementar la sensibilidad de algunos de los mecanismos mencionados y contribuir a la elevación de la presión arterial.

Diabetes: En pacientes diabéticos, el patrón característico de dislipidemia encontrado es hipertrigliceridemia y HDL-c bajo. Aquí, la resistencia a la insulina también juega un rol importante, contribuyendo no solo a alteraciones cuantitativas de las lipoproteínas, sino también a déficits funcionales como

ocurre con el HDL-c (43). En personas expuestas a elevada altitud en Perú, se ha descrito incremento en la incidencia de diabetes (59).

III.5. Urbanización y dislipidemia

Aunque no existe acuerdo sobre una definición universal de urbanización, esta puede definirse de modo general como el proceso de formación de áreas o ciudades densamente pobladas (62,63), la cual suele acompañarse de construcción de edificios, carreteras y otras infraestructuras de soporte (64). La urbanización suele ser un proceso dinámico y evolutivo, aunque usualmente suele ser evaluada en los estudios epidemiológicos utilizando la dicotomía urbano- rural. Las poblaciones más urbanizadas tienen un patrón de estilos de vida caracterizado por inactividad física, dieta alta en consumo de carbohidratos y grasas, factores que explicarían la mayor prevalencia de ECVs como obesidad, diabetes e hipertensión arterial en comparación con las zonas rurales (52). En poblaciones urbanas se ha reportado mayor prevalencia de dislipidemia que en zonas rurales (10).

Los ambientes urbanos también pueden brindar mayores oportunidades de acceso y calidad del sistema de salud, un mejor salario, a la vez que incrementan la polución ambiental y la exposición al ruido (65). Existe además una interrelación entre el nivel de urbanización y el nivel de altitud: tomando en cuenta la distribución de la población mundial del año 1994, los lugares donde se ubican las poblaciones a baja altitud presentan densidades poblacionales moderadas, mientras que las zonas de altitud elevada generalmente presentan densidades poblacionales menores (66).

III.6. Altitud y dislipidemia

El mecanismo central de los cambios metabólicos en personas viviendo a altitud elevada es la hipoxia. En un estado de hipoxia, el organismo realiza una mejor utilización de los sustratos energéticos, como los carbohidratos y las grasas. En mayor detalle, existen otros mecanismos que ayudan a comprender la relación entre altura y dislipidemia (9). *Hirschler* realizó una revisión sobre factores de riesgo cardiometabólicos en poblaciones nativas que viven a altitudes elevadas y describe que en estas personas existen tasas elevadas de dislipidemia que podrían estar influenciadas por factores genéticos, la exposición a hipoxia crónica, los patrones dietéticos y los estilos de vida de las poblaciones que viven a altitud elevada (9).

Algunos estudios han descrito menor prevalencia de dislipidemia (30,31) o niveles lipídicos más favorables en poblaciones que viven a altitud elevada, comparados con aquellos que viven a menor altitud: menor prevalencia de hipercolesterolemia o de colesterol total (29), menor prevalencia de HDL-c bajo (27) o niveles más elevados de HDL-c (25,26), menor prevalencia de hipertrigliceridemia (27), y menor prevalencia de colesterol no HDL-c elevado (28). Sin embargo, otros autores han reportado hallazgos opuestos: mayor prevalencia de hipercolesterolemia o mayores niveles de colesterol total (25,32,33), mayor prevalencia de HDL-c bajo (34,35) o menores niveles de HDL-c (36), y mayor prevalencia de hipertrigliceridemia o mayores niveles de triglicéridos (33,35–37).

IV. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Dado que las ECVs continúan siendo la principal causa de mortalidad a nivel mundial, los estudios e intervenciones que contribuyen a reducir las ECVs pueden tener un gran impacto epidemiológico en la salud global. El 85% de muertes por ECVs ocurre en países de bajos y medianos ingresos, como es el caso del Perú, por ello la Organización Mundial de la Salud recomienda recolectar datos y realizar intervenciones apropiadas en estos países. Por su parte, dislipidemia es un factor de riesgo mayor, causal e independiente de enfermedad aterosclerótica y de mortalidad por enfermedades cardiovasculares (ECVs) (1,5).

En los últimos años se han incrementado el número de estudios publicados en los que se evalúa la relación entre la exposición a factores geográficos y el desarrollo de ECVs (8). Los factores geográficos como urbanización y altitud juegan un rol importante en el desarrollo de dislipidemia, sin embargo, su comprensión aun es limitada.

Todas las personas alrededor del mundo viven en lugares con un determinado nivel de urbanización (urbanas o rurales) y de altitud (a nivel del mar o a altitud elevada) los cuales pueden tener influencia sobre los perfiles lipídicos. En 1960 existía a nivel global poco más de 1 billón de personas viviendo en zonas urbanas, y desde ese entonces dicha cifra se ha incrementado hasta sobrepasar la cantidad de personas que viven en áreas rurales en el año 2007 (67) y alcanzar más de 4 billones de personas viviendo en zonas urbanas en el 2017; mientras que, según estimados del año 2019, en el mundo existen alrededor de 500 millones, 80 millones, y 14 millones de personas que viven por encima de los 1,500 m.s.n.m.,

2,500 m.s.n.m., y 3,500 m.s.n.m., respectivamente (68). Perú cuenta con una población de más de 32 millones de personas que residen el 79.3% en zonas urbanas y el resto (20.7%) en zonas rurales según el censo del 2017 (69), mientras que respecto a altitud más de 2 millones, 6 millones, y 4 millones de habitantes viven por encima de los 1,500 m.s.n.m., 2,500 m.s.n.m., y 3,500 m.s.n.m., respectivamente (68). Estos datos muestran que existe una gran cantidad de población que se podría beneficiar de la evidencia que investigue la asociación entre urbanización y de altitud y la incidencia de dislipidemia, dado el rol establecido de dislipidemia como factor de riesgo cardiovascular.

Respecto a urbanización y dislipidemia, se ha reportado consistentemente tasas de prevalencia más altas de dislipidemia en entornos urbanos que en los rurales. Sin embargo, estos estudios son de corte transversal, y además, la mayoría de estos estudios ha evaluado la urbanización como una variable dicotómica (urbano y rural). Esto indica ausencia de evaluaciones prospectivas que puedan soportar los hallazgos transversales y también aportar evidencia de temporalidad en la asociación entre urbanización y dislipidemia. Con estudios de cohorte se puede determinar los grupos poblacionales con mayor incidencia de dislipidemia, y por tanto en mayor riesgo de progresión de dislipidemia con el paso del tiempo. Además, tomando la evidencia de estudios de prevalencia y añadiendo la evidencia de estudio de incidencia, como ocurre en el estudio CRONICAS, se puede comprender mejor la asociación entre urbanización (o altitud) y dislipidemia (18), por ejemplo para saber si las diferencias observadas en la prevalencia de dislipidemia entre zonas urbanas y rurales, podría deberse a que en uno de los grupos se presenta casos nuevos (incidentes) a mayor velocidad o quizá

se debe a otros factores (como podrían ser aquellos factores que modifican la duración de dislipemia en casos antiguos). Esta información puede ser utilizada para identificar grupos en riesgo, y para estrategias de intervención.

En cuanto a altitud y dislipidemia, se ha encontrado contradicción en los hallazgos de las tasas de dislipidemia en la población de altura, donde algunos autores muestran menores tasas, mientras que en otros estudios se describen tasas de prevalencia más elevadas de dislipidemia en poblaciones que viven en zonas de altitud elevada. Además, este conjunto de evidencia se basa igualmente en estudios de corte transversal. Se dispone de escasa o nula evidencia sobre la incidencia de dislipidemia a diferentes niveles de altitud, los cuales serían útiles para identificar si la población de altura tiene mayor o menor riesgo de algún tipo de dislipidemia. De encontrar asociaciones o patrones relevantes entre altitud y dislipidemia, estos resultados podrían ser incorporados en el futuro en las guías de práctica clínica, las cuales actualmente no tienen precisiones sobre el manejo de dislipidemia en población de altura puesto que actualmente no existe tal evidencia.

El Perú cuenta con más de 32 millones de personas que viven en departamentos que forman parte de los Andes y departamentos con diferentes densidades poblacionales y niveles de urbanización, ofreciendo una oportunidad de estudiar los efectos de las exposiciones poblacionales a diferentes niveles de altitud y urbanización. En ese sentido, la cohorte CRONICAS fue diseñada considerando cuatro sitios de estudio expuestos a diferentes niveles de urbanización y altitud, permitiendo así evaluar el efecto ambas exposiciones de forma simultánea y prospectiva sobre la incidencia de dislipidemia (70).

Por ello, el objetivo del presente estudio de tesis fue evaluar por separado la asociación temporal entre el nivel de urbanización y el nivel de altitud con la incidencia de cinco tipos de dislipidemia (hipercolesterolemia, LDL-c elevado, HDL-c bajo, colesterol no HDL-c elevado, e hipertrigliceridemia).

Los resultados de este estudio de tesis proveerían en Perú los primeros estimados de incidencia de dislipidemia, y aportarían a la literatura uno de los primeros estudios con estimados de incidencia de cinco tipos de dislipidemia a diferentes niveles de urbanización y altitud. Estos estimados de incidencia de dislipidemia pueden ser utilizados para ampliar el conocimiento de la influencia de dos exposiciones como urbanización y altitud sobre los perfiles lipídicos, para identificar las poblaciones que según su lugar de residencia se encontrarían en mayor riesgo de desarrollar dislipidemia, y para la planificación de estrategias o políticas públicas sobre estas poblaciones en riesgo.

V. OBJETIVOS

V.1. Objetivo general

Evaluar la asociación entre urbanización y la incidencia de cinco tipos de dislipidemia (hipercolesterolemia, LDL-c elevado, HDL-c bajo, no-HDL-c elevado, e hipertrigliceridemia).

Evaluar la asociación entre altitud y la incidencia de cinco tipos de dislipidemia (hipercolesterolemia, LDL elevado, HDL bajo, elevación de colesterol no HDL, e hipertrigliceridemia).

V.2. Objetivos específicos

Comparar la incidencia de cinco tipos de dislipidemia (hipercolesterolemia, LDL elevado, HDL bajo, elevación de colesterol no HDL, e hipertrigliceridemia) entre cuatro sitios de estudio con cuatro diferentes niveles de urbanización (*Lima altamente urbanizada, Puno urbano, Tumbes semi-urbano, y Puno rural*)

Comparar la incidencia de cinco tipos de dislipidemia (hipercolesterolemia, LDL elevado, HDL bajo, elevación de colesterol no HDL, e hipertrigliceridemia) entre los sitios de estudio de *altitud elevada* con los de *baja altitud*.

VI. METODOLOGÍA

VI.1. Diseño del estudio

En este estudio de tesis se realizó un análisis secundario observacional, de cohorte prospectiva, usando datos del estudio CRONICAS. El estudio de cohorte CRONICAS es de tipo prospectivo, de base poblacional, y tuvo como objetivo evaluar la prevalencia, incidencia y factores de riesgo de ECVs en cuatro sitios de estudio en Perú según se muestra en la **Figura 1** (70). La metodología del estudio CRONICAS ha sido publicada previamente por separado (70). En este estudio de tesis se utilizaron los datos recolectados durante el enrolamiento (2010) y de la visita de seguimiento, realizada aproximadamente a los 2.4 años de seguimiento, para evaluar la incidencia de cada tipo de dislipidemia en una submuestra separada como se muestra en el flujograma del estudio de la **Figura 2**.

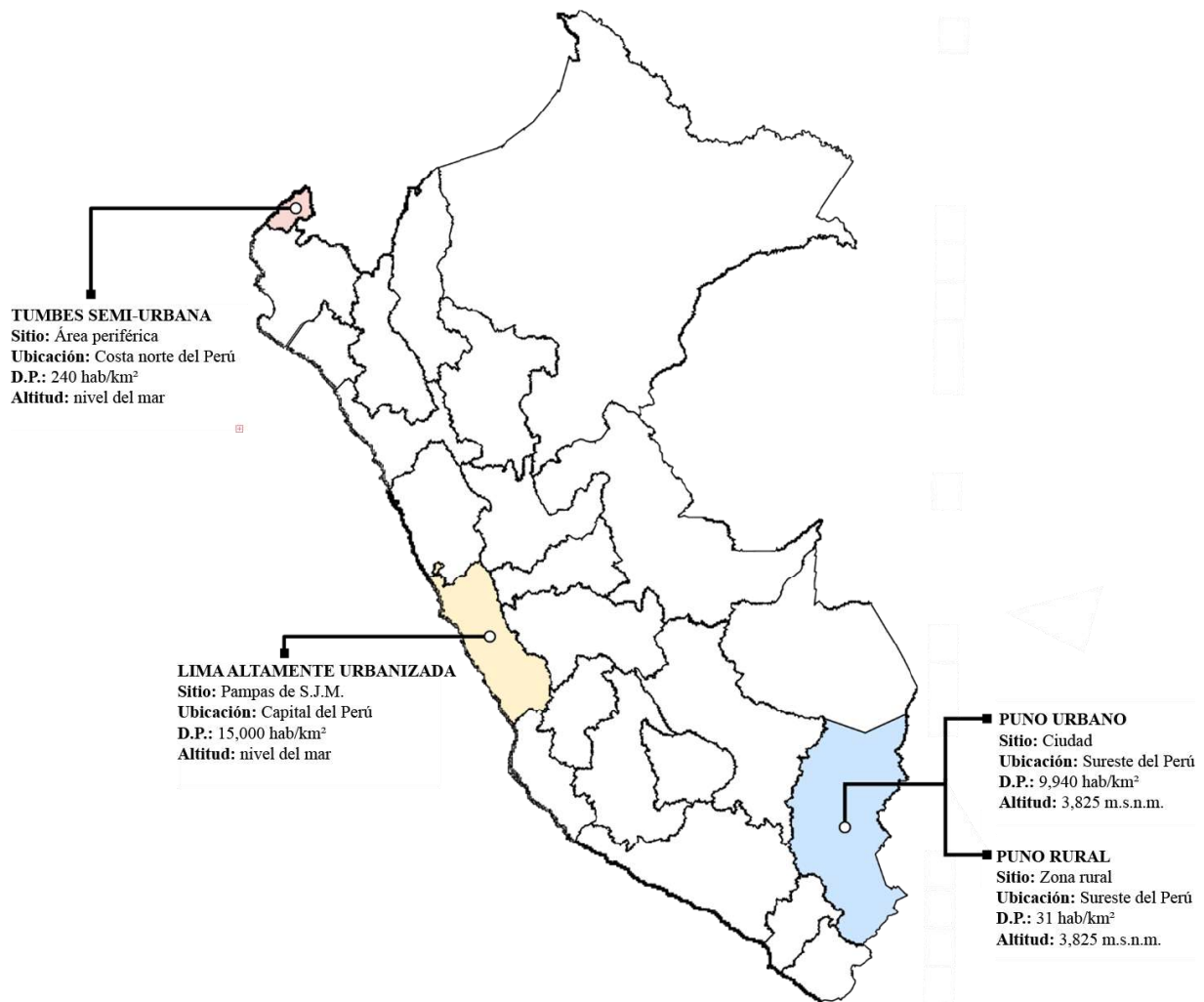


Figura 1. Sitios de estudio

Mapa diseñado utilizando datos de la página web <https://gadm.org/>.

Abreviaturas: hab/km² = habitantes/km²; m.s.n.m. = Metros sobre el nivel del mar;

D.P. = Densidad Poblacional; S.J.M.= San Juan de Miraflores.

VI.2. Población

En el estudio CRONICAS se seleccionaron cuatro sitios de estudio en Perú, ubicados a diferentes niveles de urbanización y altitud según se muestra en la **Figura 1**: (1) Lima altamente urbanizada y de baja altitud, ubicada en la localidad de Pampas de San Juan de Miraflores del departamento de Lima, caracterizada por encontrarse a nivel del mar y ser altamente urbanizada, con una densidad poblacional de aproximadamente 15,000 habitantes/km²; (2) Tumbes semi-urbana y de baja altitud, ubicada en un área periférica en la costa norte del Perú, caracterizada por encontrarse a nivel del mar y presentar una densidad poblacional de aproximadamente 240 habitantes/km²; (3) Puno urbano y de altitud elevada, ubicada en una ciudad al sureste de Perú, a 3,825 m.s.n.m. y con densidad poblacional de aproximadamente 9,940 habitantes/km²; y (4) Puno rural y de altitud elevada, ubicada en una comunidad rural también al sureste de Perú, a 3,825 m.s.n.m. y con densidad poblacional de aproximadamente 31 habitantes/km² (70,71).

VI.3. Criterios de selección

Criterios de inclusión

En el estudio CRONICAS se incluyeron a participantes mayores de 35 años, que residieron a tiempo completo y de forma continua por al menos 6 o más meses previos al enrolamiento en el sitio de estudio seleccionado, con capacidad para comprender los procedimientos y otorgar consentimiento informado (70). En el presente estudio de tesis se incluyeron los datos de aquellos participantes del estudio CRONICAS que contaron con datos completos de perfil lipídico durante

el enrolamiento y durante la visita de seguimiento (para asegurar la evaluación del desenlace de interés).

Criterios de exclusión

En el estudio CRONICAS se excluyeron gestantes, participantes con tuberculosis pulmonar activa, y aquellos con alguna discapacidad física que impedía la toma de medidas antropométricas o de la presión arterial (70). En el presente estudio de tesis, según se observa en el flujograma de estudio mostrado en la **Figura 2**, en cada submuestra se analizaron participantes (a) que no tuvieron el tipo de dislipidemia de interés al inicio del estudio, es decir, se excluyeron los casos prevalentes para obtener las estimaciones de incidencia, y (b) que contaron con datos y resultados de perfiles lipídicos completos en la visita de seguimiento, asegurando la evaluación del desenlace, como se mencionó en el apartado previo.

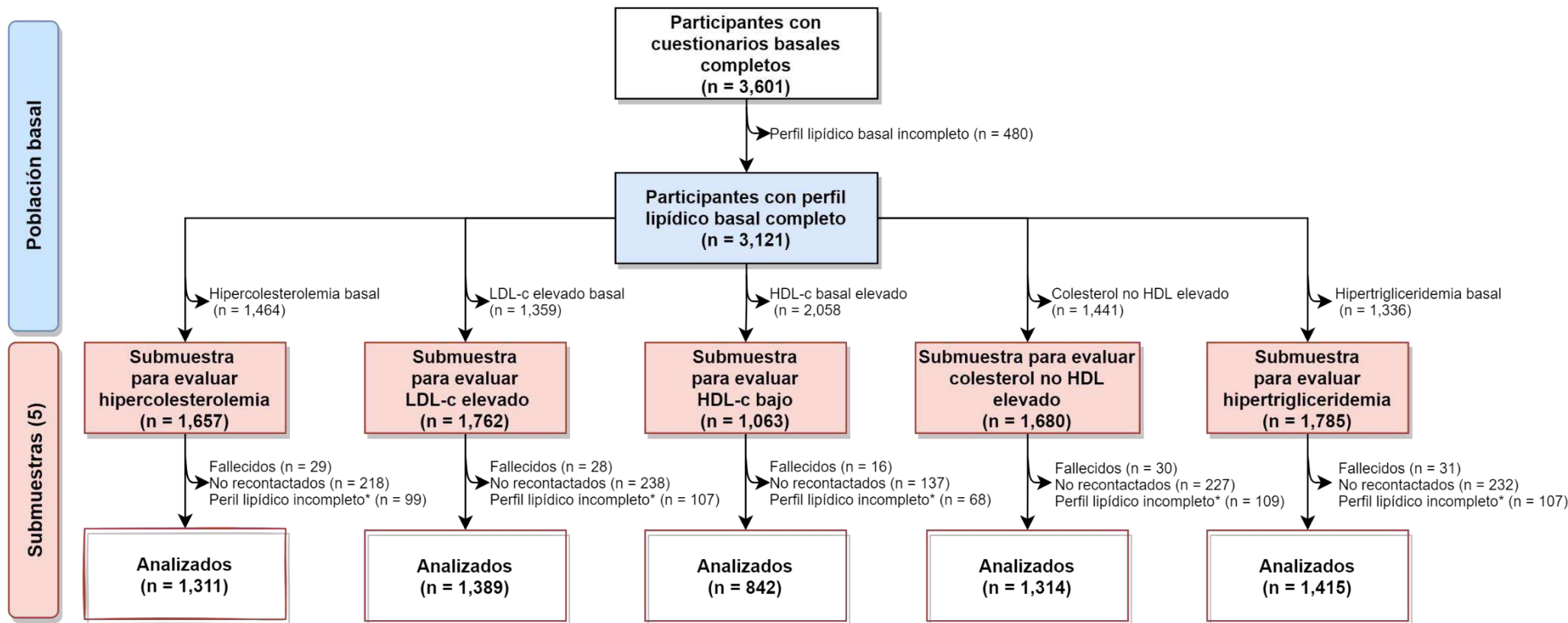


Figura 2. Flujograma del estudio

* Durante el seguimiento.

Las submuestras para evaluar los casos incidentes de cada tipo de dislipidemia fueron generadas durante el análisis estadístico

Abreviaturas: HDL-c = high-density lipoprotein cholesterol; LDL-c = low-density lipoprotein cholesterol.

VI.4. Tamaño de muestra y muestreo

En el estudio CRONICAS se utilizó un muestreo aleatorio estratificado según edad y sexo (35-44, 45-54, 55-64, y ≥ 65 años), utilizando para ello el último censo disponible en cada sitio de estudio (70). En los sitios ubicados en (1) Lima y en (2) Tumbes se enrolaron aproximadamente 1,000 personas, mientras que en (3) Puno urbano y (4) Puno rural se incluyeron 500 personas por sitio de estudio. Solo un individuo fue seleccionado en cada vivienda.

VI.5. Procedimientos del estudio

En el estudio CRONICAS se aplicaron cuestionarios, consentimientos informados, evaluaciones clínicas y toma de muestras de sangre.

Preparación

En el estudio CRONICAS, para cada sitio de estudio, se seleccionó un equipo conformado por aproximadamente 33 trabajadores de campo, 10 entrevistadores y 1 coordinador, quienes recibieron un curso sobre protección de sujetos humanos, ética en investigación, y fueron entrenados en los procedimientos del estudio incluyendo la selección de los participantes, toma de consentimiento informado, evaluación clínica y codificación. El curso estuvo dividido en módulos que incluyeron lecturas formales y demostraciones.

Tamizaje y enrolamiento

Durante el enrolamiento del estudio CRÓNICAS (año 2010), los trabajadores de campo visitaron los domicilios de los potenciales participantes, verificaron los criterios de inclusión y exclusión, y los invitaron a participar del estudio. Luego, se les leyó el consentimiento informado (*Anexo I*), se les aplicó los cuestionarios,

y se les realizó la evaluación clínica y fueron citados para la toma de muestras de sangre.

Recolección de datos

En el estudio CRONICAS, en los cuestionarios aplicados se recolectó información sobre datos sociodemográficos, evaluación socioeconómica, evaluación de estilos de vida, evaluación de tratamiento y antecedentes cardiovasculares. La evaluación clínica consistió en medición de variables antropométricas y toma de presión arterial, utilizando técnicas estandarizadas (70). Las muestras de sangre fueron obtenidas para medir los niveles de glucosa en ayunas y del perfil lipídico.

Cuestionarios

En el estudio CRONICAS los cuestionarios fueron aplicados por entrevistadores entrenados utilizando formatos impresos en papel, tomando un tiempo aproximado de 45 minutos por cada entrevista. Se recolectó información sobre edad, sexo, variables socioeconómicas, actividad física, consumo de alcohol y tabaquismo, tratamiento recibido, y presencia de síntomas cardiovasculares. Se aplicó también un cuestionario de rechazo para aquellos que se negaron a participar en el estudio.

A continuación, se mencionan los cuestionarios del estudio CRONICAS que son pertinentes para este estudio de tesis:

Sección 1: Formato de Evaluación Demográfica (10 preguntas).

Sección 2: Formato de Evaluación Socioeconómica (38 preguntas).

Sección 3: Formato de Evaluación de Estilos de Vida (71 preguntas).

Sección 6: Formato de Evaluación de Migración (12 preguntas).

Sección 7: Formato de Evaluación de tratamiento (4 preguntas).

Sección 8: Formato de Evaluación Antropométrica (3 ítems).

Sección 8: Formato de Evaluación de Presión arterial (2 ítems).

Sección 9: Formato de Antecedentes Cardiovasculares (17 preguntas)

Evaluación clínica v antropométrica

La evaluación antropométrica incluyó la medición del peso, la talla y la circunferencia abdominal, utilizando técnicas estandarizadas. La talla en metros fue medida en posición de pie, y el peso en kilogramos, utilizando un analizador de composición corporal *TBF-300A* (*TANITA Corporation*, Tokyo, Japan). Luego de un periodo de 5 minutos de reposo, se midió la presión arterial utilizando un monitor automático *OMRON HEM-780* (*OMRON*, Tokyo, Japón) el cual ha sido validado previamente para su uso en población adulta (72). La presión arterial fue medida tres veces. Para el análisis se utilizó el promedio de la segunda y tercera medida de presión arterial.

Toma de muestras biológicas

En el estudio CRÓNICAS un técnico entrenado realizó la toma de muestras de sangre, quien previamente explicó el procedimiento a los participantes, y colectó 13.5 ml de sangre venosa. Los participantes se presentaron en condiciones

de ayuno, de entre 8 y 12 horas, y cuando el ayuno no fue apropiado, se les programó una nueva cita.

Procesamiento de muestras biológicas

En el estudio CRONICAS, los exámenes de laboratorio incluyeron la medición en suero de colesterol total, triglicéridos y de HDL-c en mg/dL, utilizando un analizador automático modular *Cobas* y reactivos de *Roche Diagnostic*. Se utilizó el mismo método para medir los niveles de LDL-c si es que los niveles de triglicéridos eran ≥ 400 mg/dL. En cambio, si los niveles de triglicéridos eran < 400 mg/dL, el LDL-c fue calculado utilizando la ecuación de Friedwald (*colesterol total* – *HDL-c* - *triglicéridos/5*) (73). La glucosa fue medida en plasma usando un método colorimétrico enzimático (*GOD-PAP; Modular P-E/Roche-Cobas, Grenzach-Whylen, Germany*). La calidad de los ensayos fue verificada realizando ensayos internos por duplicado, con estándares reguladores externos, y realizando el monitoreo a través de BioRad (<http://www.biorad.com>) (70).

Supervisión y monitoreo de actividades

El estudio CRONICAS contó con varios niveles de supervisión y monitoreo:

- a) Cada entrevistador verificó la consistencia de datos recogidos durante la ejecución del estudio.
- b) En cada sitio de estudio hubo un coordinador de campo.
- c) Un personal capacitado revisó los datos buscando datos faltantes o inconsistentes.

d) Se realizó el ingreso de los datos de forma duplicada con un sistema de seguimiento electrónico, para optimizar la detección de errores de entrada.

VI.6. Variables del estudio

Variable dependiente: *Incidencia de cinco tipos de dislipidemia*

Para la definición de cada tipo de dislipidemia se utilizaron los criterios diagnósticos del NCEP-ATP III (National Cholesterol Education Program, Third Adult Treatment Panel, por sus siglas en inglés). Para prevenir un potencial sesgo por punto de corte, se utilizaron dos definiciones con diferentes puntos de corte según se describe a continuación (74,75): La ***definición con puntos de corte diagnósticos menores***: hipercolesterolemia (colesterol total ≥ 200 mg/dL); LDL-c elevado (LDL-c ≥ 130 mg/dL); HDL-c bajo (HDL-c < 40 mg/dL en varones, HDL-c < 50 mg/dL en mujeres); e hipertrigliceridemia (triglicéridos ≥ 150 mg/dL) (1). Además de estos marcadores lipídicos clásicos, se incluyó el colesterol no-HDL estimado de la resta de los niveles de colesterol total y el HDL-c (colesterol *no HDL-c elevado* ≥ 160 mg/dL). El colesterol no HDL refleja las lipoproteínas aterogénicas que contienen apolipoproteína B tales como el LDL-c, las lipoproteínas ricas en triglicéridos y la Lipoproteína(a), las cuales se acumulan dentro de la pared íntima de las arterias, causando el crecimiento de placas ateroscleróticas. El colesterol no HDL es una medida general de riesgo cardiovascular a largo plazo, y cuenta con una relevancia pronóstica comparable a la del LDL-c (76). La ***definición de dislipidemia con puntos de corte diagnósticos mayores***: hipercolesterolemia (colesterol total ≥ 240 mg/dL), LDL-c elevado (LDL-c ≥ 160 mg/dL), HDL-c bajo (HDL-c < 40 mg/dL), *colesterol no*

HDL elevado (colesterol no HDL ≥ 190 mg/dL), e *hipertrigliceridemia* (triglicéridos ≥ 200 mg/dL) (1).

Variables independientes: Nivel de Urbanización y Nivel de Altitud

Urbanización y altitud fueron las exposiciones de interés: El *nivel de Urbanización* fue definido por las características del sitio de estudio en el que el participante fue entrevistado, tomando en cuenta el tamaño de población, la densidad poblacional, y las características del entorno anteriormente descritas (77). Estos fueron clasificados en *Lima altamente urbanizada*, *Puno urbano*, *Tumbes semi-urbano*, y *Puno rural*. El *nivel de altitud* fue generado según la altitud sobre el nivel del mar del sitio de estudio en el que el participante fue entrevistado: los participantes de Lima y Tumbes, ambos ubicados a nivel del mar, fueron asignados al grupo *Baja altitud*; y los de Puno rural y Puno urbano, ambos ubicados a 3,825 m.s.n.m., fueron asignados al grupo *Altitud elevada* (77). El cuadro de operacionalización de las variables principales se muestra en el *Anexo 2*.

Covariables

Se utilizaron variables medidas durante el enrolamiento para ajustar los modelos de regresión. Estas variables estuvieron relacionadas a características sociodemográficas, estilos de vida, y factores de riesgo cardiovascular. Las variables sociodemográficas incluyeron *sexo* (femenino y masculino); *grupo de edad* (35–44, 45–54, 55–64 y ≥ 65 años); *años de educación* (<7 , 7–11 y ≥ 12 años); *nivel socioeconómico* (inferior, medio y superior); y antecedente de *migración* (no migrante, si el participante nació en el sitio de estudio y nunca

emigró, y migrante, si el participante nació en un sitio distinto al lugar de estudio y emigró al mismo). Para el nivel socioeconómico, se calculó una puntuación del índice de riqueza mediante el análisis de componentes principales de bienes y propiedades, y luego se dividió en terciles. Las variables relacionadas al estilo de vida incluyeron el *tabaquismo diario* (consumo autorreportado de ≥ 1 cigarrillo/día); *consumo de alcohol de riesgo* (prueba de puntaje AUDIT ≥ 8) (78); *actividad física* estimada por el puntaje total (dominios de actividad física relacionada con el tiempo libre y el transporte) de la versión larga del Cuestionario Internacional de Actividad Física (International Physical Activity Questionnaire, IPAQ) categorizado en actividad física baja y moderada/alta (79); *consumo de frutas y verduras* (< 5 y ≥ 5 porciones/día) (80). Por último, los factores de riesgo cardiovascular incluyeron el índice de masa corporal (IMC) categorizado (normal si $IMC < 25$ kg/m², sobrepeso si $IMC \geq 25$ kg/m² y < 30 kg/m², y obesidad si $IMC \geq 30$ kg/m²); *hipertensión arterial* (presión arterial sistólica ≥ 140 mm Hg o presión arterial diastólica ≥ 90 mm Hg o autorreporte de diagnóstico médico de hipertensión o autorreporte de consumo actual de medicamentos antihipertensivos) (81); y *diabetes tipo 2* (glucosa en ayunas ≥ 126 mg/dL o autorreporte de diagnóstico médico de diabetes o autorreporte del uso actual de medicación antidiabética) (82). El cuadro de operacionalización de las covariables se muestra en el **Anexo 3**.

VI.7. Plan de análisis estadístico

Se realizó un análisis secundario de datos obtenidos en el estudio CRÓNICAS. Todos los análisis estadísticos fueron realizados usando Stata V16.0 (*Stata Corp*, College Station, Texas, USA). El nivel de significancia fue evaluado con un valor- $p < 0.05$. También se utilizaron los programas 'R' y *Adobe Illustrator 2020* para la elaboración y edición de figuras.

En el análisis descriptivo, las variables categóricas fueron descritas con frecuencias y porcentajes; mientras que las variables numéricas con distribución normal fueron descritas con media y desviación estándar (DS), y aquellas sin distribución normal fueron resumidas con mediana y rango intercuartílico. Las características de la muestra total, y las de cada una de las cinco submuestras fueron descritas por sitio de estudio. Se estimó también la prevalencia basal de cada tipo de dislipidemia y su correspondiente intervalo de confianza al 95% (IC 95%).

Respecto a las pérdidas que ocurrieron durante el seguimiento, el impacto de estas fue evaluada comparando en cada submuestra a aquellos incluidos en el análisis con aquellos excluidos por haber representado pérdidas durante el seguimiento (los fallecidos, los que no pudieron ser contactados durante la visita de seguimiento, y los que no tuvieron perfiles lipídicos completos durante el seguimiento). También, se compararon las diferencias entre las submuestras iniciales y aquellas incluidas en el análisis (luego de retirar las pérdidas durante el seguimiento).

En el análisis bivariado, se evaluó la asociación entre cada covariable y cada uno de los cinco tipos de dislipidemia utilizando modelos de regresión generalizados de familia *Poisson* por separado, con función de enlace logarítmica, usando varianzas robustas, e introduciendo el tiempo de seguimiento en el modelo según un enfoque actuarial (se consideró la mitad del tiempo de seguimiento para aquellos que presentaron el evento incidente) (83). De estos modelos, se reportaron las tasas de incidencia por cada 100 personas-año, y sus correspondientes IC 95% para cada categoría de las covariables. Tanto el análisis descriptivo como el análisis bivariado fueron realizados utilizando la definición de dislipidemia con puntos de corte diagnóstico menores.

En el análisis de regresión múltiple, la asociación entre cada exposición por separado (urbanización y altitud) y la incidencia de cada tipo de dislipidemia fue evaluada utilizando modelos de modelos de regresión generalizados de familia *Poisson*, con función de enlace logarítmica, usando varianzas robustas, e introduciendo el tiempo de seguimiento en el modelo según enfoque actuarial. Estos modelos de regresión fueron ajustados por las covariables de interés. De estos modelos se estimó la razón de tasas de incidencia (RTI) e IC 95% para cada tipo de dislipidemia en cada sitio de estudio, usando como categoría de referencia al grupo *Lima altamente urbanizada* o *Baja altitud*, según fue apropiado. También se estimó la incidencia acumulada de cada tipo de dislipidemia y su respectivo IC 95% por cada 100 personas-año. Se determinó el factor de inflación de varianza para evaluar la multicolinealidad entre las variables independientes, el cual fue menor de tres en todos los casos. Los modelos de regresión fueron replicados utilizando la definición de dislipidemia con puntos de corte diagnóstico mayores.

Para evaluar la consistencia de los hallazgos, se realizaron análisis de sensibilidad en los que se replicaron los análisis de regresión múltiple utilizando una definición de dislipidemia que consideró el consumo de hipolipemiente, conjuntamente a los criterios diagnósticos propuestos. Las definiciones utilizadas en este estudio se pueden observar con detalle en la tabla del *Anexo 4*.

Como análisis de sensibilidad adicionales, se realizaron las siguientes evaluaciones: (a) Se replicaron los análisis de regresión múltiple definiendo urbanización de forma binaria como áreas urbanas (participantes de Lima altamente urbanizada y Puno urbano, ambos centros urbanos con densidad poblacional superior a los 1,500 habitantes/km²) comparadas con áreas rurales (Tumbes semi-urbana y Puno rural, ambas con densidad poblacional inferior a los 300 habitantes/km²). Se realizó una evaluación similar, pero esta vez se definió urbanización de forma binaria como aquellas áreas urbanas/semi-urbanas (participantes de Lima altamente urbanizada, Puno urbano, y Tumbes semi-urbana) comparadas con el área rural de muy baja densidad (Puno rural, densidad poblacional inferior a 50 habitantes/km²) (84,85). (b) Para evaluar indirectamente el impacto del tiempo de residencia previo al enrolamiento del estudio CRONICAS, se replicaron los análisis de regresión múltiple incluyendo en el análisis solo a aquellos que eran no migrantes, es decir aquellos que vivieron en el sitio de estudio desde su nacimiento, y estos estimados se compararon con los obtenidos en el análisis principal. (c) Para evaluar el impacto de considerar el tiempo de seguimiento en los estimados de RTI se replicaron los análisis de regresión múltiple sin incluir los tiempos de seguimiento en el modelo, y estos

estimados se compararon con los obtenidos en el análisis principal (incluyendo el tiempo de seguimiento en el modelo).

VI.8. Cálculo de la potencia estadística

Se realizó el cálculo de potencia para cada tipo de dislipidemia según el nivel de altitud y según el nivel de urbanización. Este cálculo fue realizado tanto para el análisis principal, en el que se utilizan las definiciones con puntos de corte diagnóstico mayores y puntos de corte diagnóstico mayores (**Anexo 5A**), como para el análisis de sensibilidad, donde además de los puntos de corte diagnósticos se adiciona el consumo de hipolipemiantes en la definición de cada tipo de dislipidemia (**Anexo 5B**). En todos los casos, los cálculos de potencia fueron realizados en el programa STATA v16.0.

Para evaluar la potencia entre urbanización y cada tipo de dislipidemia se consideraron los siguientes supuestos: (a) un IC 95%; (b) el tiempo de seguimiento observado en personas-año por sitio de estudio (altamente-urbanizado, urbano, semi-urbano, y rural); (c) la incidencia observada del tipo de dislipidemia de interés en la categoría altamente urbanizada la cual se tomó como categoría de referencia según lo planificado en el análisis estadístico; (d) la comparación fue realizada con una incidencia esperada superior (+) a 5 personas-año respecto a la incidencia observada en el paso "c" anterior. Además, se repitió este cálculo de potencia realizando la comparación con una incidencia esperada inferior (-) a 5 personas-año respecto a la incidencia observada en el paso "c" anterior.

Para evaluar la potencia entre altitud y cada tipo de dislipidemia se consideraron los mismos supuestos descritos en el anterior párrafo, con excepción

de que en el supuesto (c) la incidencia observada del tipo de dislipidemia de interés fue la categoría baja altitud, la cual se tomó como categoría de referencia según lo planificado en el análisis estadístico.

Los resultados de la evaluación de la potencia estadística se encuentran en los *Anexos 5A y 5B*.

VI.9. Aspectos éticos

En el estudio CRONICAS, los participantes otorgaron consentimiento informado verbal, debido a la elevada tasa de analfabetismo, sobre todo en el sitio de estudio rural (Puno). Toda la información recolectada en el estudio CRONICAS fue codificada utilizando códigos alfanuméricos. El protocolo del estudio CRONICAS fue registrado con código de inscripción **55569** y aprobado por el Comité de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (CIE-UPCH, en Lima, Perú, *Anexo 6*) y el de la Johns Hopkins University (Baltimore, USA). En el presente estudio de tesis se realizó un análisis secundario de datos que fueron recolectados en el estudio CRONICAS. No se tuvo contacto con los participantes, ni se recolectó información adicional. El protocolo del estudio de tesis fue registrado con código **104878** y fue aprobado bajo la categoría *exento* por el CIE-UPCH (*Anexo 7*).

VII. RESULTADOS

VII.1. Descripción basal de la muestra total y de las cinco submuestras

Un total de 3,121 participantes contaron con perfiles lipídicos completos durante el enrolamiento. El 51.2% de ellos fueron de sexo femenino, y tuvieron una media \pm desviación estándar (DS) de edad de 55.6 ± 12.7 años. El tipo de dislipidemia con la mayor prevalencia basal fue el HDL-c bajo con 65.9% (IC 95% 64.2-67.6), seguido por hipercolesterolemia con 46.9% (IC 95% 45.1-48.7), el colesterol no HDL elevado con 46.2% (IC 95% 44.4-47.9), el LDL-c elevado con 43.5% (IC 95% 41.8-45.3), y la hipertrigliceridemia con 42.8% (IC 95% 41.1-44.6). De estos 3,121 participantes, el 19.3% (n=602) representaron *pérdidas durante el seguimiento*: 38 fallecieron, 391 no pudieron ser contactados durante la visita de seguimiento, y 173 tuvieron perfiles lipídicos incompletos en la visita de seguimiento. Un mayor detalle de los datos perdidos por cada nivel de la exposición se muestra en los **Anexos 8A** y **8B**. Los 2,519 participantes restantes tuvieron un seguimiento promedio \pm DS de 2.4 ± 0.4 años.

Cuando el desenlace fue hipercolesterolemia, LDL-c elevado, HDL-c bajo, colesterol no HDL elevado, e hipertrigliceridemia, la submuestra analizada estuvo conformada por 1,311, 1,389, 842, 1,314, y 1,415 participantes, respectivamente (ver **Figura 2**). En la **Tabla 1** se muestran los perfiles basales de cada submuestra, mientras que en las tablas de los **Anexos 9A-F** se muestran sus características por sitio de estudio.

En el análisis de las deserciones (**Anexos 10A-F** y **11**), la mayor diferencia (superior al 20%) entre aquellos incluidos y las pérdidas durante el seguimiento estuvo relacionada a la distribución de participantes en Puno rural, aunque las

diferencias entre las submuestras analizadas y sus correspondientes submuestras totales iniciales estuvo entre 0.0% y 6.3%.

Tabla 1. Características basales de la muestra total y de las cinco submuestras

Características	Muestra total N=3,121 (%)	Submuestra para evaluar hipercolesterolemia N=1,311 (%)	Submuestra para evaluar LDL-c elevado N=1,389 (%)	Submuestra para evaluar HDL-c bajo N=842 (%)	Submuestra para evaluar no-HDL-c elevado N=1,314 (%)	Submuestra para evaluar hipertrigliceridemia N=1,415 (%)
Sexo	**	*	*	*	*	*
Femenino	1,598 (51.2)	609 (46.5)	670 (48.3)	319 (37.9)	639 (48.7)	721 (51.0)
Masculino	1,521 (48.8)	701 (53.5)	718 (51.7)	522 (62.1)	674 (51.3)	693 (49.0)
Edad (años)						
35-44	760 (24.4)	376 (28.7)	381 (27.4)	171 (20.3)	369 (28.1)	379 (26.8)
45-54	797 (25.6)	328 (25.0)	349 (25.1)	214 (25.4)	333 (25.3)	356 (25.2)
55-64	791 (25.4)	303 (23.1)	334 (24.1)	225 (26.7)	292 (22.2)	338 (23.9)
≥65	771 (24.6)	304 (23.2)	325 (23.4)	232 (27.6)	320 (24.4)	342 (24.1)
Años de educación	**	*	**	*	**	**
<7	1,431 (45.9)	583 (44.5)	609 (43.9)	370 (44.0)	595 (45.4)	659 (46.6)
7-11	1,027 (32.9)	430 (32.8)	461 (33.2)	301 (35.8)	432 (32.9)	481 (34.1)
≥12	661 (21.2)	297 (22.7)	317 (22.9)	170 (20.2)	285 (21.7)	273 (19.3)
Nivel socioeconómico						
Inferior	972 (31.2)	415 (31.7)	438 (31.5)	265 (31.5)	434 (33.0)	460 (32.5)
Medio	1,074 (34.4)	455 (34.7)	472 (34.0)	289 (34.3)	449 (34.2)	494 (34.9)
Superior	1,075 (34.4)	441 (33.6)	479 (34.5)	288 (34.2)	431 (32.8)	461 (32.6)
Migración						
No	1,714 (54.9)	686 (52.3)	743 (53.5)	494 (58.7)	706 (53.7)	774 (54.7)
Sí	1,407 (45.1)	625 (47.7)	646 (46.5)	348 (41.3)	608 (46.3)	641 (45.3)
Tabaquismo diario						
No	3,020 (96.8)	1,261 (96.2)	1,339 (96.4)	804 (95.5)	1,264 (96.2)	1,361 (96.2)
Sí	101 (3.2)	50 (3.8)	50 (3.6)	38 (4.5)	50 (3.8)	54 (3.8)
Consumo de alcohol de riesgo						
No	2,695 (86.4)	1,125 (85.8)	1,182 (85.1)	683 (81.1)	1,130 (86.0)	1,214 (85.8)
Sí	426 (13.6)	186 (14.2)	207 (14.9)	159 (18.9)	184 (14.0)	201 (14.2)
Actividad física	***	*	*	*	*	*
Baja	1,007 (32.3)	387 (29.5)	423 (30.5)	260 (30.9)	401 (30.5)	442 (31.3)
Moderada/Alta	2,110 (67.7)	923 (70.5)	965 (69.5)	581 (69.1)	912 (69.5)	972 (68.7)
Índice de masa corporal	***					
Normal	913 (29.3)	425 (32.4)	449 (32.3)	373 (44.3)	461 (35.1)	522 (36.9)
Sobrepeso	1,366 (43.8)	575 (43.9)	606 (43.6)	337 (40.0)	563 (42.8)	598 (42.3)

Obesidad	838 (26.9)	311 (23.7)	334 (24.1)	132 (15.7)	290 (22.1)	295 (20.8)
Hipertensión	***					
No	2,310 (74.1)	1,025 (78.2)	1,068 (76.9)	641 (76.1)	1,020 (77.6)	1,098 (77.6)
Sí	807 (25.9)	286 (21.8)	321 (23.1)	201 (23.9)	294 (22.4)	317 (22.4)
Diabetes						
No	2,862 (91.7)	1,223 (93.3)	1,278 (92.0)	787 (93.5)	1224 (93.2)	1,342 (94.8)
Sí	259 (8.3)	88 (6.7)	111 (8.0)	55 (6.5)	90 (6.8)	73 (5.2)
Urbanización						
Lima altamente urbanizada	1,031 (33.0)	464 (35.4)	501 (36.1)	281 (33.4)	459 (34.9)	474 (33.5)
Puno urbano	517 (16.6)	201 (15.4)	216 (15.5)	128 (15.2)	197 (15.0)	206 (14.5)
Tumbes semi-urbana	1,031 (33.0)	428 (32.6)	453 (32.6)	285 (33.8)	431 (32.8)	502 (35.5)
Puno rural	542 (17.4)	218 (16.6)	219 (15.8)	148 (17.6)	227 (17.3)	233 (16.5)
Altitud						
Baja altitud	2,062 (66.1)	892 (68.0)	954 (68.7)	566 (67.2)	890 (67.7)	976 (69.0)
Altitud elevada	1,059 (33.9)	419 (32.0)	435 (31.3)	276 (32.8)	424 (32.3)	439 (31.0)

Los datos pueden no sumar el N de la submuestra debido a 1 (*), 2 (**), o 4 (***) datos faltantes.

Abreviaturas: HDL-c = High-density lipoprotein cholesterol; LDL-c = Low-density lipoprotein cholesterol; N = Número de observaciones.

VII.2. Incidencia de dislipidemia y factores asociados en el análisis bivariado

En general, hipertrigliceridemia y hipercolesterolemia tuvieron la mayor incidencia con 22.0 (IC 95% 19.6-24.5) y 20.1 (IC 95% 17.7-22.5) casos incidentes por 100 personas-año, respectivamente; seguidos por LDL-c elevado, colesterol no HDL elevado, y HDL-c bajo con 15.3 (IC 95% 13.2 -17.3), 13.9 (IC 95% 11.9 - 15.9), y 11.9 (IC 95% 9.6 - 14.2) casos incidentes por cada 100 personas-año, respectivamente.

En el análisis bivariado que se muestra en la **Tabla 2**, la única covariable consistentemente asociada con la incidencia de cuatro de cinco tipos de dislipidemia fue el grupo etario: la incidencia de dislipidemia fue mayor a mayor edad, aunque este riesgo disminuye en sujetos de edad ≥ 65 años.

Tabla 2. Factores de riesgo asociados a la incidencia de cinco tipos de dislipidemia en el análisis bivariado*

Características	Hipercolesterolemia (≥200 mg/dL)		LDL-c elevado (≥130 mg/dL)		HDL-c bajo (V: <40 mg/dL; M: <50 mg/dL)		Colesterol no HDL elevado (≥160 mg/dL)		Hipertrigliceridemia (≥150 mg/dL)	
	Incidencia (IC 95%) por cada 100 p-a	valor-p	Incidencia (IC 95%) por cada 100 p-a	valor-p	Incidencia (IC 95%) por cada 100 p-a	valor-p	Incidencia (IC 95%) por cada 100 p-a	valor-p	Incidencia (IC 95%) por cada 100 p-a	valor-p
Total	20.1 (17.7 - 22.5)		15.3 (13.2 - 17.3)		11.9 (9.6 - 14.2)		13.9 (11.9 - 15.9)		22.0 (19.6 - 24.5)	
Sexo		0.007		0.029		0.070		0.253		0.195
Femenino	23.7 (19.8 - 27.5)		17.6 (14.5 - 20.8)		14.8 (10.6 - 19.1)		15.0 (12.0 - 18.0)		20.5 (17.2 - 23.8)	
Masculino	16.9 (13.9 - 19.9)		13.0 (10.4 - 15.7)		10.2 (7.4 - 12.9)		12.7 (9.9 - 15.4)		23.7 (20.1 - 27.4)	
Edad (años)		0.040		0.059		0.004		0.008		<0.001
35-44	18.5 (14.2 - 22.8)		18.2 (13.9 - 22.5)		16.7 (10.5 - 22.8)		14.4 (10.5 - 18.3)		21.0 (16.5 - 25.6)	
45-54	22.3 (17.2 - 27.4)		16.6 (12.3 - 20.8)		14.8 (9.6 - 20.0)		16.3 (12.0 - 20.6)		25.9 (20.6 - 31.2)	
55-64	24.8 (19.1 - 30.4)		14.9 (10.8 - 19.1)		11.6 (7.2 - 16.1)		16.3 (11.7 - 21.0)		27.8 (22.2 - 33.5)	
≥65	15.3 (10.9 - 19.7)		10.9 (7.4 - 14.6)		6.3 (3.1 - 9.5)		8.7 (5.5 - 11.9)		13.9 (10.0 - 17.8)	
Años de educación		0.007		0.096		0.349		0.015		0.083
<7	20.9 (17.2 - 24.6)		16.2 (12.9 - 19.4)		11.4 (7.9 - 14.8)		14.1 (11.1 - 17.1)		19.5 (16.2 - 22.9)	
7-11	15.4 (11.7 - 18.9)		12.3 (9.2 - 15.5)		10.5 (6.9 - 14.2)		10.4 (7.4 - 13.4)		22.7 (18.5 - 26.9)	
≥12	25.6 (19.8 - 31.4)		17.8 (13.2 - 22.5)		15.7 (9.6 - 21.8)		18.8 (13.7 - 23.9)		27.3 (21.1 - 33.6)	
Nivel socioeconómico		0.678		0.619		0.089		0.938		0.191
Inferior	18.5 (14.3 - 22.8)		15.0 (11.3 - 18.7)		15.6 (10.6 - 20.5)		13.9 (10.3 - 17.5)		21.5 (17.2 - 25.9)	
Medio	21.1 (16.9 - 25.3)		16.7 (13.0 - 20.3)		11.9 (7.9 - 15.9)		14.3 (10.8 - 17.8)		19.7 (15.8 - 23.5)	
Superior	20.4 (16.3 - 24.6)		14.2 (10.9 - 17.5)		8.9 (5.6 - 12.3)		13.4 (10.0 - 16.8)		25.1 (20.6 - 29.6)	
Migración		0.203		0.353		0.018		0.988		0.982
No	18.6 (15.3 - 21.8)		14.4 (11.6 - 17.1)		14.4 (10.9 - 17.8)		13.9 (11.1 - 16.7)		22.1 (18.7 - 25.4)	
Sí	21.7 (18.1 - 25.2)		16.3 (13.3 - 19.3)		8.8 (5.8 - 11.8)		13.9 (11.0 - 16.8)		22.0 (18.5 - 25.5)	
Tabaquismo diario		0.132		0.685		0.883		0.921		0.209
No	20.4 (17.9 - 22.9)		15.4 (13.3 - 17.5)		11.9 (9.5 - 14.3)		13.9 (11.9 - 16.0)		22.3 (19.8 - 24.8)	
Sí	12.9 (3.4 - 22.4)		13.3 (3.5 - 23.1)		12.7 (15.6 - 23.9)		13.4 (3.5 - 23.3)		15.6 (5.4 - 25.8)	
Consumo de alcohol de riesgo		0.967		0.557		0.882		0.998		0.002
No	20.1 (17.5 - 22.7)		15.0 (12.8 - 17.2)		11.8 (9.2 - 14.4)		13.9 (11.7 - 16.1)		20.3 (17.8 - 22.8)	
Sí	20.2 (13.7 - 26.7)		16.8 (11.2 - 22.5)		12.3 (6.8 - 17.8)		13.9 (8.5 - 19.3)		33.9 (25.5 - 42.2)	
Actividad física		0.416		0.777		0.522		0.817		0.016
Baja	21.7 (17.1 - 26.3)		15.8 (12.0 - 19.5)		13.0 (8.6 - 17.3)		13.5 (9.9 - 17.1)		17.9 (14.1 - 21.8)	
Moderada/Alta	19.5 (16.6 - 22.3)		15.1 (12.7 - 17.6)		11.3 (8.5 - 14.0)		14.1 (11.6 - 16.5)		24.0 (20.9 - 27.1)	
Índice de masa corporal		0.032		0.095		0.561		0.063		<0.001
Normal	15.9 (12.2 - 19.8)		12.2 (9.0 - 15.5)		11.8 (8.3 - 15.4)		10.8 (7.8 - 13.8)		15.2 (11.8 - 18.5)	

Sobrepeso	20.9	(17.2 - 24.6)		16.2	(12.9 - 19.4)		10.8	(7.3 - 14.3)		15.9	(12.6 - 19.2)		27.1	(22.9 - 31.3)
Obesidad	24.3	(18.9 - 29.7)		17.7	(13.3 - 22.2)		14.9	(8.4 - 21.4)		14.8	(10.4 - 19.2)		24.3	(18.8 - 29.9)
Hipertensión			<i>0.548</i>			<i>0.379</i>			<i>0.076</i>			<i>0.401</i>		<i>0.863</i>
No	19.7	(17.0 - 22.4)		14.8	(12.5 - 17.1)		13.0	(10.2 - 15.8)		13.4	(11.2 - 15.6)		22.2	(19.4 - 24.9)
Sí	21.5	(16.2 - 26.9)		17.0	(12.6 - 21.5)		8.6	(4.6 - 12.6)		15.6	(11.1 - 20.0)		21.7	(16.6 - 26.7)
Diabetes			<i>0.784</i>			<i>0.858</i>			<i>0.886</i>			<i>0.495</i>		<i>0.332</i>
No	20.2	(17.7 - 22.7)		15.2	(13.1 - 17.4)		11.9	(9.4 - 14.3)		13.7	(11.6 - 15.7)		21.7	(19.3 - 24.2)
Sí	18.9	(9.9 - 27.8)		15.9	(8.6 - 23.3)		12.6	(3.3 - 21.9)		16.7	(8.3 - 25.1)		27.9	(15.7 - 40.0)

* Asociaciones bivariadas evaluadas en modelos de regresión de Poisson con varianzas robustas, introduciendo el tiempo de seguimiento bajo un enfoque actuarial.

Estimaciones con valores-p <0.05 se muestran en **negrita**.

Abreviaturas: HDL-c = High-density lipoprotein cholesterol; IC 95% = Intervalo de confianza al 95%; LDL-c = Low density lipoprotein cholesterol; M = mujeres; p-a = Personas-año; V = Varones.

VII.3. Asociación entre urbanización y altitud con la incidencia de dislipidemia

En la *Tabla 3* se muestran los resultados del análisis utilizando la definición de dislipidemia con puntos de corte diagnóstico menores. En el análisis ajustado, comparado con Lima altamente urbanizada, los participantes de Puno urbano y Puno rural (ambos sitios de estudio ubicados a altitud elevada) tuvieron 3.5 veces (95% CI 1.78 – 7.06) y 3.4 veces (IC 95% 1.62 – 7.24) la incidencia de HDL-c bajo, respectivamente. El efecto combinado de Puno urbano y Puno rural fue similar, la incidencia ajustada de HDL-c bajo en participantes expuestos a altitud elevada fue 3.2 veces (IC 95% 2.00-5.20) la incidencia a baja altitud. Por otro lado, la incidencia de LDL-c elevado fue 35% menor a altitud elevada (RTI 0.65; 95% CI 0.45 – 0.94) en comparación con los participantes de sitios de estudio a baja altitud.

Tabla 3. Asociación entre urbanización y altitud con la incidencia de cinco tipos de dislipidemia (puntos de cortes diagnóstico menores)*

Hipercolesterolemia (≥200 mg/dL)*	Incidencia cruda (IC 95%) por cada 100 p-a		Modelo crudo			Modelo ajustado		
			RTI	IC 95%	valor-p	RTI	IC 95%	valor-p
Urbanización[†]								
Altamente urbanizado	19.1	(15.3 - 22.9)	Ref.			Ref.		
Urbano	21.6	(15.1 - 28.1)	1.13	0.79 - 1.63	0.502	1.02	0.68 - 1.54	0.910
Semi-urbano	23.2	(18.7 - 27.6)	1.21	0.92 - 1.60	0.172	1.33	0.96 - 1.85	0.085
Rural	13.6	(8.2 - 19.0)	0.71	0.46 - 1.11	0.137	0.81	0.47 - 1.39	0.447
Altitud[‡]								
Baja altitud	21.0	(18.1 - 23.9)	Ref.			Ref.		
Altitud elevada	17.8	(13.5 - 22.1)	0.85	0.64 - 1.12	0.239	0.80	0.57 - 1.10	0.172
LDL-c elevado (≥130 mg/dL)*	Incidencia cruda (IC 95%) por cada 100 p-a		Modelo crudo			Modelo ajustado		
			RTI	IC 95%	valor-p	RTI	IC 95%	valor-p
Urbanización[†]								
Altamente urbanizado	14.9	(11.6 - 18.2)	Ref.			Ref.		
Urbano	12.7	(7.9 - 17.5)	0.85	0.55 - 1.32	0.474	0.80	0.50 - 1.28	0.352
Semi-urbano	18.8	(14.9 - 22.7)	1.26	0.93 - 1.71	0.132	1.33	0.93 - 1.89	0.120
Rural	10.4	(5.6 - 15.2)	0.70	0.42 - 1.16	0.167	0.72	0.39 - 1.32	0.289
Altitud[‡]								
Baja altitud	16.7	(14.2 - 19.2)	Ref.			Ref.		
Altitud elevada	11.7	(8.3 - 15.1)	0.70	0.50 - 0.97	0.031	0.65	0.45 - 0.94	0.021
HDL-c bajo (V: <40 mg/d; M: <50 mg/dL)*	Incidencia cruda (IC 95%) por cada 100 p-a		Modelo crudo			Modelo ajustado		
			RTI	IC 95%	valor-p	RTI	IC 95%	valor-p
Urbanización[†]								
Altamente urbanizado	6.5	(3.7 - 9.4)	Ref.			Ref.		
Urbano	21.7	(13.4 - 30.1)	3.33	1.86 - 5.96	<0.001	3.55	1.78 - 7.06	<0.001
Semi-urbano	9.1	(5.8 - 12.5)	1.40	0.79 - 2.48	0.252	1.13	0.59 - 2.17	0.710
Rural	24.3	(14.9 - 33.6)	3.72	2.07 - 6.66	<0.001	3.43	1.62 - 7.24	<0.001
Altitud[‡]								
Baja altitud	7.8	(5.6 - 10.1)	Ref.			Ref.		
Altitud elevada	22.9	(16.7 - 29.2)	2.93	1.98 - 4.33	<0.001	3.22	2.00 - 5.20	<0.001
Coolesterol no HDL elevado (≥160 mg/dL)*	Incidencia cruda (IC 95%) por cada 100 p-a		Modelo crudo			Modelo ajustado		
			RTI	IC 95%	valor-p	RTI	IC 95%	valor-p
Urbanización[†]								
Altamente urbanizado	13.8	(10.5 - 17.1)	Ref.			Ref.		
Urbano	15.8	(10.1 - 21.4)	1.15	0.74 - 1.76	0.537	0.99	0.61 - 1.59	0.961
Semi-urbano	14.3	(10.8 - 17.7)	1.03	0.74 - 1.45	0.845	0.94	0.63 - 1.41	0.781
Rural	11.2	(6.3 - 16.1)	0.81	0.49 - 1.34	0.412	0.71	0.38 - 1.33	0.286
Altitud[‡]								
Baja altitud	14.0	(11.6 - 16.4)	Ref.			Ref.		
Altitud elevada	13.6	(9.8 - 17.3)	0.97	0.70 - 1.34	0.842	0.89	0.61 - 1.32	0.570
Hipertrigliceridemia (≥150 mg/dL)*	Incidencia cruda (IC 95%) por cada 100 p-a		Modelo crudo			Modelo ajustado		
			RTI	IC 95%	valor-p	RTI	IC 95%	valor-p
Urbanización[†]								
Altamente urbanizado	20.0	(16.1 - 23.9)	Ref.			Ref.		
Urbano	31.4	(23.5 - 39.3)	1.57	1.14 - 2.15	0.005	1.55	1.08 - 2.21	0.018
Semi-urbano	21.1	(17.2 - 25.0)	1.06	0.81 - 1.38	0.693	1.19	0.87 - 1.62	0.272
Rural	20.6	(14.0 - 27.1)	1.03	0.71 - 1.49	0.886	1.13	0.72 - 1.79	0.595
Altitud[‡]								
Baja altitud	20.6	(17.8 - 23.3)	Ref.			Ref.		
Altitud elevada	26.1	(20.9 - 31.2)	1.27	1.00 - 1.61	0.051	1.22	0.93 - 1.61	0.146

*Modelos de regresión de Poisson con varianzas robustas, introduciendo el tiempo de seguimiento bajo un enfoque actuarial.
[†] Estimados con valores-p < 0.05 están resaltados en **negrita**.

[‡] Modelos ajustados por urbanización y las covariables (sexo, edad, años de educación, nivel socioeconómico, migración, tabaquismo diario, consumo de alcohol de riesgo, actividad física, índice de masa corporal, hipertensión, y diabetes).

Modelos ajustados por altitud y las covariables.

Abreviaturas: HDL-c = High-density lipoprotein cholesterol; IC 95% = Intervalos de confianza al 95%; LDL-c = Low-density lipoprotein cholesterol; M: Mujeres; p-a = Personas-año; RTI = Razón de tasas de incidencia; Ref. = Referencia; V: Varones.

En la **Tabla 4** se muestran los resultados del análisis utilizando la definición de dislipidemia con puntos de corte diagnóstico mayores. En el análisis ajustado, el patrón observado de mayor incidencia de HDL-c bajo (RTI ajustada 2.91; IC 95% 1.90-4.44) y menor incidencia de LDL-c elevado (RTI ajustada 0.55; IC 95% 0.31-0.96) a altitud elevada comparado con baja altitud también fue observado. De igual modo, el LDL-c elevado tuvo una menor incidencia a altitud elevada comparado con los sitios de estudio ubicados a baja altitud. (RTI ajustada 0.55; IC 95% 0.31-0.96).

Además de los resultados previamente descritos, el nivel de altitud no estuvo significativamente asociado con la incidencia de hipercolesterolemia ni con la incidencia de colesterol no HDL elevado. La asociación entre altitud y la incidencia de hipertrigliceridemia encontrada en el análisis de dislipidemia con puntos de corte diagnóstico menores no fue corroborada cuando se utilizó la definición de dislipidemia con puntos de corte diagnóstico mayores. Respecto a urbanización, esta variable no estuvo asociada de forma estadísticamente significativa o no se observó ninguna tendencia clara con ningún tipo de dislipidemia estudiado.

Tabla 4. Asociación entre urbanización y altitud con la incidencia de cinco tipos de dislipidemia (puntos de cortes diagnóstico mayores)*

Hipercolesterolemia (≥240 mg/dL)*	Incidencia cruda (IC 95%) por cada 100 p-a		Modelo crudo			Modelo ajustado		
			RTI	IC 95%	valor-p	RTI	IC 95%	valor-p
<i>Urbanización†</i>								
Altamente urbanizado	7.7	(5.8 - 9.6)	Ref.			Ref.		
Urbano	4.9	(2.4 - 7.4)	0.63	0.36 - 1.11	0.114	0.71	0.37 - 1.35	0.295
Semi-urbano	8.1	(6.1 - 10.1)	1.05	0.74 - 1.49	0.798	1.15	0.72 - 1.83	0.561
Rural	5.7	(2.6 - 8.8)	0.74	0.40 - 1.34	0.315	0.91	0.43 - 1.92	0.810
<i>Altitud‡</i>								
Baja altitud	7.9	(6.5 - 9.3)	Ref.			Ref.		
Altitud elevada	5.2	(3.3 - 7.2)	0.66	0.44 - 1.00	0.049	0.72	0.46 - 1.15	0.171
LDL-c elevado (≥160 mg/dL)*								
Incidencia cruda (IC 95%) por cada 100 p-a		Modelo crudo			Modelo ajustado			
		RTI	IC 95%	valor-p	RTI	IC 95%	valor-p	
<i>Urbanización†</i>								
Altamente urbanizado	6.1	(4.4 - 7.8)	Ref.			Ref.		
Urbano	3.6	(1.5 - 5.6)	0.58	0.30 - 1.12	0.105	0.60	0.28 - 1.26	0.177
Semi-urbano	7.6	(5.7 - 9.6)	1.25	0.85 - 1.83	0.250	1.27	0.78 - 2.09	0.338
Rural	3.1	(0.8 - 5.4)	0.51	0.23 - 1.13	0.096	0.72	0.28 - 1.86	0.496
<i>Altitud‡</i>								
Baja altitud	6.8	(5.5 - 8.1)	Ref.			Ref.		
Altitud elevada	3.4	(1.8 - 4.9)	0.49	0.30 - 0.81	0.005	0.55	0.31 - 0.96	0.037
HDL-c bajo (<40 mg/dL)*								
Incidencia cruda (IC 95%) por cada 100 p-a		Modelo crudo			Modelo ajustado			
		RTI	IC 95%	valor-p	RTI	IC 95%	valor-p	
<i>Urbanización†</i>								
Altamente urbanizado	6.7	(4.3 - 9.0)	Ref.			Ref.		
Urbano	15.8	(9.9 - 21.7)	2.37	1.42 - 3.94	0.001	2.50	1.39 - 4.49	0.002
Semi-urbano	6.5	(4.1 - 8.8)	0.97	0.58 - 1.60	0.892	0.96	0.53 - 1.71	0.879
Rural	18.2	(11.3 - 25.1)	2.72	1.62 - 4.56	<0.001	3.30	1.68 - 6.47	0.001
<i>Altitud‡</i>								
Baja altitud	6.6	(4.9 - 8.2)	Ref.			Ref.		
Altitud elevada	16.9	(12.4 - 21.4)	2.57	1.78 - 3.71	<0.001	2.91	1.90 - 4.44	<0.001
Colesterol no HDL elevado (≥190 mg/dL)*								
Incidencia cruda (IC 95%) por cada 100 p-a		Modelo crudo			Modelo ajustado			
		RTI	IC 95%	valor-p	RTI	IC 95%	valor-p	
<i>Urbanización†</i>								
Altamente urbanizado	6.6	(4.8 - 8.5)	Ref.			Ref.		
Urbano	6.3	(3.4 - 9.2)	0.95	0.55 - 1.62	0.840	1.06	0.56 - 2.01	0.849
Semi-urbano	8.2	(6.1 - 10.3)	1.23	0.85 - 1.80	0.273	1.43	0.89 - 2.28	0.135
Rural	4.5	(1.7 - 7.3)	0.68	0.34 - 1.33	0.258	0.80	0.35 - 1.84	0.602
<i>Altitud‡</i>								
Baja altitud	7.4	(6.0 - 8.8)	Ref.			Ref.		
Altitud elevada	5.5	(3.5 - 7.5)	0.74	0.49 - 1.12	0.160	0.76	0.47 - 1.24	0.274
Hipertrigliceridemia (≥200 mg/dL)*								
Incidencia cruda (IC 95%) por cada 100 p-a		Modelo crudo			Modelo ajustado			
		RTI	IC 95%	valor-p	RTI	IC 95%	valor-p	
<i>Urbanización†</i>								
Altamente urbanizado	11.9	(9.3 - 14.4)	Ref.			Ref.		
Urbano	15.7	(10.9 - 20.3)	1.32	0.91 - 1.91	0.137	1.27	0.84 - 1.93	0.253
Semi-urbano	10.5	(8.1 - 12.8)	0.88	0.65 - 1.20	0.433	0.91	0.64 - 1.30	0.607
Rural	14.7	(9.6 - 19.9)	1.24	0.83 - 1.87	0.295	1.51	0.90 - 2.55	0.119
<i>Altitud‡</i>								
Baja altitud	11.2	(9.4 - 12.9)	Ref.			Ref.		
Altitud elevada	15.3	(11.8 - 18.7)	1.37	1.04 - 1.80	0.026	1.44	1.05 - 1.99	0.025

*Modelos de regresión de *Poisson* con varianzas robustas, introduciendo el tiempo de seguimiento bajo un enfoque actuarial. Estimados con valores-p <0.05 están resaltados en **negrita**.

Modelos ajustados por urbanización y las covariables (sexo, edad, años de educación, nivel socioeconómico, migración, tabaquismo diario, consumo de alcohol de riesgo, actividad física, índice de masa corporal, hipertensión, ‡ diabetes).

Modelos ajustados por altitud y las covariables.

Abreviaturas: HDL-c = High-density lipoprotein cholesterol; IC 95% = Intervalos de confianza al 95%; LDL-c = Low-density lipoprotein cholesterol; p-a = Personas-año; RTI = Razón de tasas de incidencia; Ref. = Referencia.

VII.4. Análisis de sensibilidad

Cuando se incluyó el consumo de hipolipemiantes en la definición de dislipidemia, los análisis de sensibilidad corroboraron los hallazgos encontrados en el análisis principal: también se encontró mayor incidencia de HDL-c bajo y menor incidencia de LDL-c elevado a altitud elevada en comparación con baja altitud como se muestra en las tablas del *Anexo 12* y *Anexo 13*. Las *Figuras 3* y *4* permiten comparar visualmente los hallazgos obtenidos en el análisis principal y los análisis de sensibilidad, respectivamente.

Cuando se analizó urbanización de forma dicotómica (urbano vs. rural), la incidencia de los cinco tipos de dislipidemia fue similar entre áreas urbanas y rurales, es decir, no hubo diferencias estadísticamente significativas (*Anexo 14A* y *14B*). Cuando comparó la incidencia de dislipidemia entre áreas urbanas/semi-urbanas con el área rural de muy baja densidad (Puno rural), la incidencia de HDL-c bajo en Puno rural fue 2.28 (IC 95%: 1.30 - 3.99) veces la incidencia de áreas urbanas/semi-urbanas; sin embargo, la incidencia de los cuatro tipos restantes de dislipidemia (hipercolesterolemia, LDL-c elevado, colesterol no HDL elevado, e hipertrigliceridemia) fue similar de áreas urbanas/semi-urbanas y el área rural de muy baja densidad (*Anexo 15A* y *15B*).

Cuando se replicaron los análisis de regresión solo en población no migrante (que nació en el sitio de estudio) también se encontró mayor incidencia de HDL-c bajo a altitud elevada en comparación con baja altitud tanto utilizando puntos de corte diagnóstico menores como mayores (*Anexo 16A* y *16B*). La incidencia de LDL-c elevada fue menor a altitud elevada, en comparación con baja altitud solo cuando se utilizaron criterios de diagnóstico altos en la definición de dislipidemia.

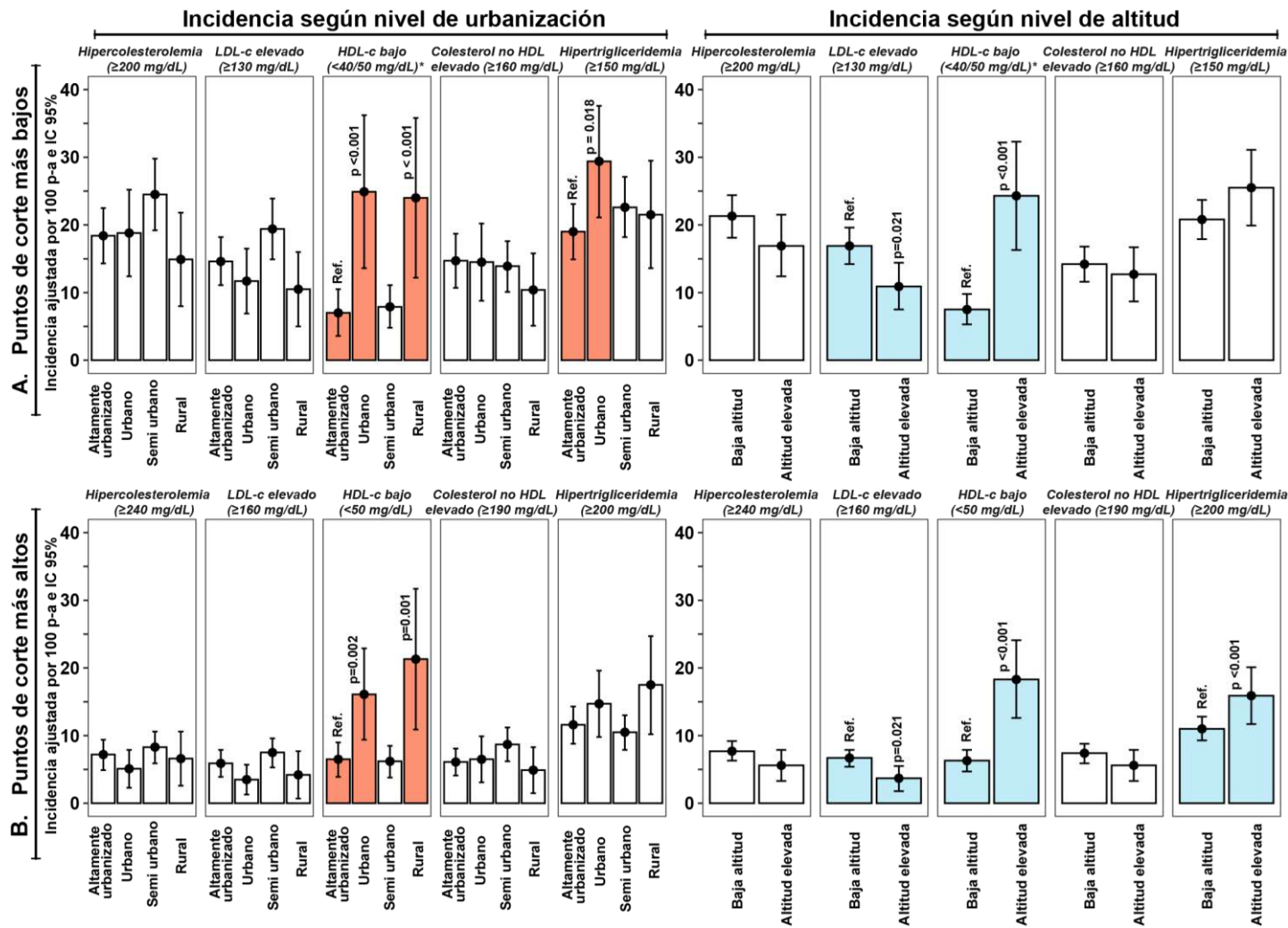


Figura 3. Incidencia ajustada de cinco tipos de dislipidemia por nivel de urbanización y altitud (análisis principal)

Estimados de la Figura 3A y 3B provienen de los modelos ajustados mostrados en las Tablas 3 y 4, respectivamente.

Las barras con comparaciones con valores- $p < 0.05$ están **resaltadas**. * HDL-c <40 mg/dL en mujeres; <50 mg/dL en varones.

Abreviaturas: IC 95% CI = Intervalo de confianza al 95%; HDL-c = High-density lipoprotein cholesterol; LDL-c = Low-density lipoprotein cholesterol; p-a = Personas-año; Ref. = Referencia.

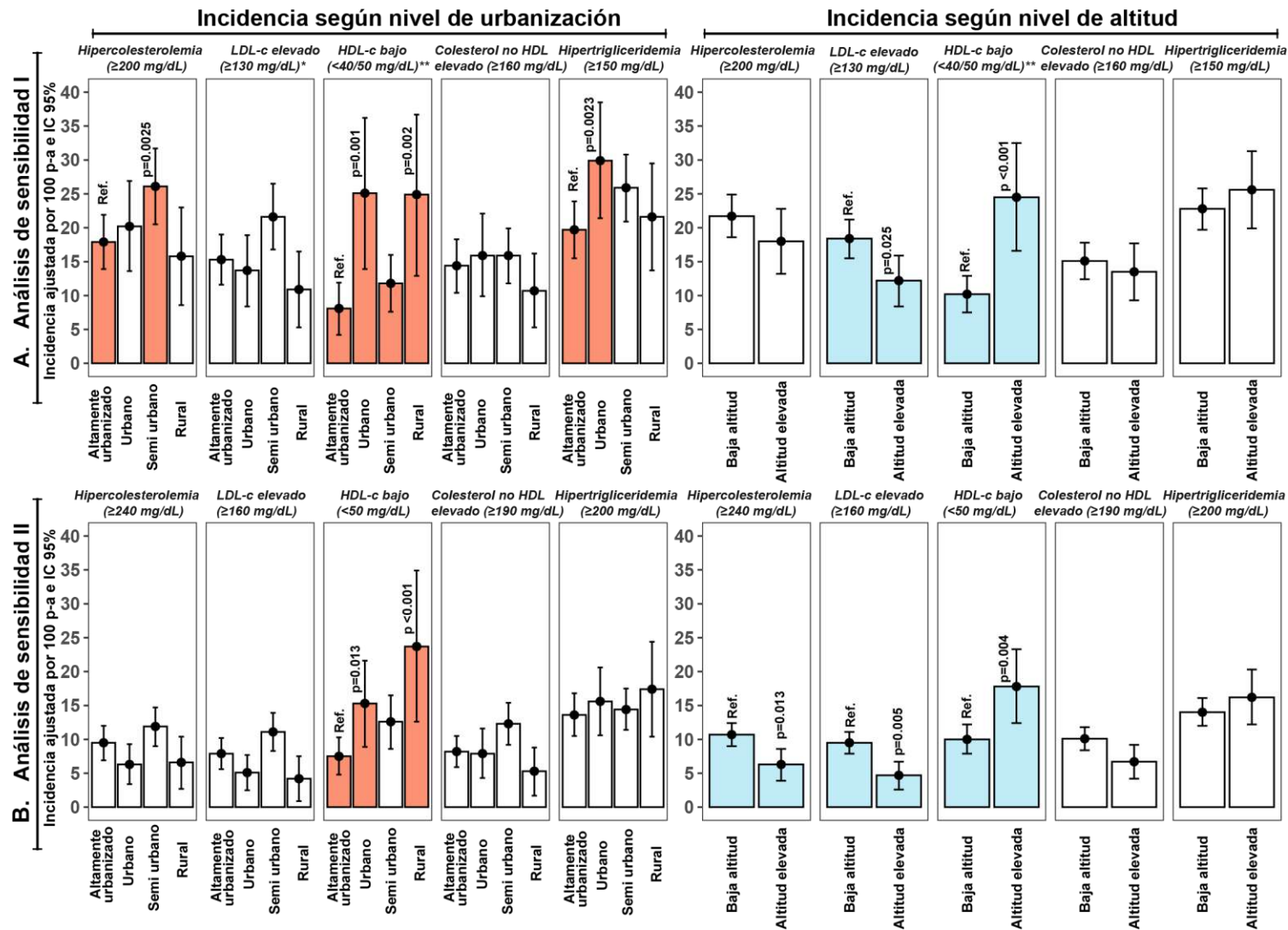


Figura 4. Incidencia ajustada de cinco tipos de dislipidemia por nivel de urbanización y altitud (análisis de sensibilidad)

Estimados de la Figura 3A y 3B provienen de los modelos ajustados mostrados en las Tablas de los Anexos 12 y 13, respectivamente.

Las barras con comparaciones con valores- $p < 0.05$ están **resaltadas**. * HDL-c < 40 mg/dL en mujeres; < 50 mg/dL en varones.

Abreviaturas: IC 95% CI = Intervalo de confianza al 95%; HDL-c = High-density lipoprotein cholesterol; LDL-c = Low-density lipoprotein cholesterol; p-a = Personas-año; Ref. = Referencia.

VIII. DISCUSIÓN

Este estudio de tesis evaluó el efecto de cohorte prospectiva de residir a diferentes niveles de urbanización y altitud en Perú sobre la incidencia de cinco tipos de dislipidemia. Los resultados muestran que la exposición a altitud elevada estuvo consistentemente asociada a un mejor perfil de LDL-c pero uno peor de HDL-c, expresado como menor incidencia de LDL-c elevado y mayor incidencia de HDL-c bajo, respectivamente. Sin embargo, no se observó asociación estadísticamente significativamente entre urbanización y dislipidemia. Estos hallazgos pueden ser especialmente útiles para guiar el monitoreo de perfiles lipídicos, de sus cambios en el tiempo, y de su impacto a largo plazo sobre el desarrollo de ECVs y mortalidad asociada en poblaciones ubicadas a altitud elevada.

En el análisis transversal del estudio de cohorte CRONICAS se encontró menor prevalencia de dislipidemia en sitios rurales comparados con los urbanos, y en sitios de altitud elevado comparados con aquellos a nivel del mar (28). En cambio, en este estudio de tesis de naturaleza prospectiva se encontró que no hubo asociación entre urbanización y la incidencia de dislipidemia, y se encontró un mejor perfil de LDL-c pero uno peor de HDL-c a altitud elevada comparado con el nivel del mar. Una razón para explicar estas diferencias podría ser que los estudios de naturaleza transversal pueden sobreestimar las asociaciones (86). Sin embargo, es más probable que estos cambios en los niveles lipídicos hayan ocurrido a un ritmo distinto durante la evaluación prospectiva, puesto que, en comparación con la muestra basal, las submuestras para el análisis de cohorte incluyeron sujetos más ‘sanos’; entonces, aquellos participantes menos ‘sanos’ tuvieron mayor

probabilidad de tener dislipidemia durante el enrolamiento y por ello ser excluidos del análisis de cohorte.

En general, existen pocos estudios de cohorte o longitudinales que han evaluado la incidencia de dislipidemia. Estos han sido desarrollados en China (57), Irán (87), Taiwán (88), Tailandia (15), y en los Estados Unidos (53); sin embargo, estos estudios han sido desarrollados para evaluar la incidencia general de dislipidemia (87) o para evaluar exposiciones como el estado físico (53), marcadores genéticos (57), o varios otros predictores asociados (88). Ninguno de estos estudios ha incluido poblaciones ubicadas a altitud elevada, y solo uno de ellos comparó las tasas de incidencia de dislipidemia entre sitios urbanos y rurales (15). Adicionalmente, la comparación de tasas de incidencia con estos estudios debe realizarse tomando en cuenta las diferencias entre estudios en las siguientes variables: los puntos de corte para definir el diagnóstico de dislipidemia; el nivel de urbanización y altitud de los sitios de estudio, pudiendo ser estos únicamente urbanos (53,87) o incluir tanto sitios urbanos como rurales (15,57), y generalmente ubicados a baja altitud; la edad de la población de estudio al inicio del seguimiento, pudiendo ser a edad tempranas (53), cuando son adultos (57,88), o incluir ambos grupos de edad (15,87); la duración del tiempo de seguimiento, el cual puede variar de una evaluación de incidencia a los 4-5 años (15,87,88), 8 años (57), hasta estudios más prolongados con tiempos de seguimiento de hasta 25 años (53); y la metodología para evaluar la incidencia de dislipidemia, pudiendo realizarse en una submuestra por separado para cada tipo de dislipidemia (57) similar a lo realizado en este estudio de tesis, o como un desenlace conjunto de dislipidemia (15,53,87,88).

Respecto a altitud, anteriormente se mencionó que existían diversos estudios transversales que evaluaron altitud y dislipidemia, los cuales se resumen en los *Anexos 17A y 17B*. Se puede observar que estos estudios fueron realizados en poblaciones de regiones como los Andes (Ecuador (29), Perú (27,28,37), y Argentina (34–36)) o el Tíbet (China) (30,31) cuyos mecanismos de adaptación a altura son fisiológicamente distintos (9). Otras diferencias importantes entre estos estudios (*Anexos 17A y 17B*) incluyen la población elegida (pacientes pediátricos (34–36)), población adulta de ámbitos hospitalarios (25,33), y población adulta en la comunidad), heterogeneidad en los grupos de altitud evaluados (por ejemplo, algunos estudios incluyeron solo población a altitud elevada (30,31) o solo población viviendo a baja altitud (26,32)), y diversidad en el ajuste de los modelos de regresión (por ejemplo, en algunos estudios no se presentan estimados ajustados, o estos estimados son ajustados por pocas variables) (27,33). Por otro lado, el estudio CRONICAS fue realizado en Perú y comparó participantes adultos que residían a diversos grados de urbanización y altitud, incluyendo tanto población a baja altitud como población a altitud elevada de la región de los Andes, y se recolectó información sobre variables que fueron incluidas en los modelos de regresión (70). Se diferencia también porque se realizó seguimiento y dos mediciones de perfil lipídico a la cohorte de participantes, permitiendo poder realizar tanto el análisis transversal de los datos (reportado previamente) (28) así como el análisis prospectivo de cohorte realizado en este estudio de tesis.

En este estudio de cohorte, los habitantes de altura, comparados con los que viven a nivel del mar tuvieron tres veces el riesgo de desarrollar HDL-c bajo, lo

cual podría estar asociado a mayor riesgo de desarrollar ECVs en el futuro (5,14). En comparación con Lima altamente urbanizada, los dos sitios de estudio ubicados a altitud elevada (Puno urbano y Puno rural) presentaron mayor incidencia de HDL-c bajo. El HDL-c bajo está presente en casi la mitad de la población en Latino América (7) y aquellos con ascendencia nativa americana; *Aguilar-Salinas y cols.* (2009) propusieron que la variante genética R230C/C230C del transportador de casete de unión A1 del ATP es un mecanismo plausible para explicar la elevada frecuencia de HDL-c bajo en la región (47). Se postula que estas variantes fueron beneficiosas en el pasado, mejorando la eficiencia de la preservación de nutrientes durante periodos de hambruna, y que actualmente podrían predisponer al desarrollo de HDL-c bajo (47). Es posible que mecanismos similares puedan ser estimulados por la adaptación a la altitud elevada; sin embargo, esto es solo hipotético, ya que estos estudios han sido realizados en su mayoría en México (89–91), por tanto, no hay estudios sobre estas variantes genéticas en población peruana ni en Sudamérica, y tampoco existen estudios que hayan evaluado el rol de estas variantes en poblaciones de altura, ni cuantificado su contribución en los niveles de HDL-c. Además, es más probable que los cambios en los niveles de HDL-c estén relacionados a los cambios en los patrones dietéticos y de actividad física. Los sitios de altitud elevada en este estudio están ubicados en la región Puno, ubicada en los andes peruanos, cuya población tiene una dieta basada predominantemente en carbohidratos (67-70%) (92), y que en comparación con los sitios de baja altitud (Lima y Tumbes) presenta mayor consumo de granos y cereales (maíz, trigo, avena, quinua, arroz, fideos) (93), siendo menor su consumo de alimentos como los ácidos grasos no saturados, los cuales están asociados a mayores niveles de HDL-c (94).

Siguiendo las recomendaciones de las guías de práctica clínica para manejo de dislipidemia (5), para pacientes con HDL-c bajo se podrían sugerir modificaciones dietéticas (evitar el consumo de grasas trans, disminuir el consumo de carbohidratos, e incrementar el consumo de grasas no saturadas), así como incremento de actividad física y reducción de peso corporal. Se recomienda que futuros estudios evalúen el impacto de estas intervenciones dietéticas en los perfiles lipídicos de la población de altura.

En este estudio de tesis también se observó menor incidencia de LDL-c elevado a altitud elevada; este hallazgo podría predecir menor riesgo de desarrollar ECVs (5). El LDL-c disminuye por el consumo de nutrientes como los ácidos grasos no saturados, fitoesteroles, cereales integrales y fibras; mientras que los azúcares y el consumo de café no filtrado incrementan los niveles de LDL-c (95). Adicional a lo previamente mencionado sobre el consumo de granos y cereales, los sitios de estudio de altitud elevada ubicados en Puno, en comparación con los de baja altitud (Lima y Tumbes) consumen menos bebidas azucaradas como gaseosas, bebidas alcohólicas, y jugos de frutas, los cuales pueden contribuir a la reducción de niveles de LDL-c (93).

Respecto a urbanización, en este estudio se encontró que hubo mayor incidencia de HDL-c bajo en Puno urbano comparado con Lima altamente urbanizada; sin embargo, dado que en Puno rural también se encontró mayor incidencia de HDL-c bajo, y tanto Puno rural como Puno urbano se encuentran a 3,825 m.s.n.m., se atribuyeron estos hallazgos a la altitud, según se discutió en los párrafos anteriores. Respecto a los otros cuatro tipos de dislipidemia, no se observaron variaciones significativas en la incidencia a corto plazo de dislipidemia

comparando los cuatro niveles de urbanización propuestos, ni cuando urbanización se analizó de forma dicotómica. Esto difiere a los estudios transversales que en su mayoría mostraron consistentemente mayor prevalencia de dislipidemia en áreas urbanas comparadas con aquellas rurales (10). Una posible explicación es que la influencia de los 'patrones urbanos', los cuales favorecen los estilos de vida no saludables, están extendiéndose también a zonas rurales; incluso, existe evidencia de que algunos factores de riesgo cardiometabólicos como la obesidad están progresando más rápidamente en las zonas rurales que en las urbanas (96), lo cual podría equilibrar la progresión de la dislipidemia entre áreas urbanas y rurales en estudios de incidencia. Otro factor para considerar es que el impacto de la urbanización puede ocurrir a un ritmo más lento en comparación con los efectos ocasionados por la altitud y, por lo tanto, podría requerir períodos más largos de seguimiento, quizás más de 3 años, para ser completamente visibles (97). Considerando esto, la prevalencia de dislipemia en áreas urbanas encontrada en estudios transversales podría ser el resultado de la contribución lenta de casos nuevos o incidentes y de la acumulación de estos casos en el largo plazo. En los estudios transversales se mide la prevalencia de dislipidemia, la cual podría plantearse como una función de los nuevos casos de dislipidemia (incidencia de dislipidemia) y la duración de la dislipidemia (22); entonces, si existen diferencias en la prevalencia de dislipidemia urbanas y rurales, pero la incidencia es similar entre ambos grupos, se deberían investigar las causas que alteran la “duración” de dislipidemia (por ejemplo, acceso a pruebas de diagnóstico, acceso a tratamiento de dislipidemia, acceso a seguimiento del tratamiento de dislipidemia hasta el retorno a rangos de normalidad en los niveles lipídicos, tasas de mortalidad, entre otros)

(98) ya que estas últimas podrían ser las que expliquen las brechas entre áreas urbanas y rurales (18) y se podría plantear intervenciones sobre estos factores. Por ejemplo, se podrían priorizar estrategias que permitan mejorar el acceso al tratamiento de dislipidemia, así como la monitorización de los pacientes hasta la normalización de sus niveles lipídicos a la normalidad. Además, se recomienda que futuros estudios que cuenten con diversas mediciones de perfil lipídico puedan realizar tanto cálculos de tasas de prevalencia como de incidencia para comprender mejor la dinámica de las asociaciones de urbanización y altitud con dislipidemia.

VIII.1. Relevancia para la salud pública

La prevención de dislipidemia, así como la reducción de las tasas de morbimortalidad por ECVs son una prioridad, especialmente en países de bajos y medianos ingresos donde se produce cerca del 80 % de las muertes asociadas (38). Los estimados generales de incidencia de los cinco tipos de dislipidemia reportados en este estudio de tesis pueden ser utilizados como referencia por organizaciones involucradas en la planificación de estrategias para la identificación (despistaje), manejo y seguimiento de dislipidemia tales como podrían ser el Ministerio de Salud y los gobiernos regionales, así como las municipalidades o los centros de salud a nivel más local. Por ejemplo, los centros de salud del Ministerio de Salud en Perú tienen una población asignada, a la que periódicamente suelen realizar despistaje de enfermedades crónicas, entre ellas dislipidemias (99). Entonces, tomando en cuenta los estimados de incidencia de este estudio de tesis, anualmente se esperaría que estos programas en promedio detecten entre 1 a 2 casos nuevos de alguno de estos cinco tipos de dislipidemia por cada 10 personas en riesgo que son evaluadas (ya que hipertrigliceridemia e

hipercolesterolemia presentaron incidencia de alrededor de 20 casos nuevos por cada 100 personas-año, mientras que otros tipos de dislipidemia como el LDL-c elevado, colesterol no HDL-c elevado y HDL-c bajo mostraron una incidencia superior a 10 casos nuevos por cada 100 personas-año). Dichos programas o estrategias de despistaje de dislipidemia pueden utilizar estos estimados de incidencia para estimar la cantidad de recursos requeridos para el despistaje (personal de salud, reactivos para medición del perfil lipídico) y el manejo de casos detectados (cantidad de medicamentos hipolipemiantes, entre otros), así como para establecer metas de cantidad de casos nuevos a ser detectados, diferenciándose de los casos conocidos o prevalentes. Los casos detectados deben ser manejados de acuerdo con las guías de práctica clínica para manejo de dislipidemia disponibles (5,100).

Respecto a altitud y dislipidemia, el patrón revelado a gran altitud en Perú (mayor riesgo de HDL-c bajo y menor riesgo de LDL-c elevado) sirve como base para investigar los factores de riesgo y mecanismos subyacentes, incluyendo marcadores genéticos o cambios fisiológicos asociados a estos cambios en el perfil lipídico. Además, considerando que niveles bajos de HDL-c se asocian a futura mortalidad por ECVs en diversos estudios epidemiológicos (5), es necesario evaluar el impacto que el patrón encontrado (mayor riesgo de colesterol HDL bajo y menor riesgo de colesterol LDL elevado) podría tener sobre el desarrollo ECVs y la mortalidad asociada. Por último, si este patrón de mejor perfil de LDL-c pero uno peor de HDL-c observado a altitud elevada es confirmado en futuros estudios (en otras regiones del Perú o en otros países), podría servir como referencia para identificar biomarcadores lipídicos característicos de personas expuestas a altitud

elevada durante la práctica clínica. Esto último puede ser mejor determinado en futuros estudios que evalúen las trayectorias de los perfiles lipídicos en el tiempo y comparen esas trayectorias según diferentes niveles altitud. Evidencia previa ha mostrado que determinados tipos de trayectorias de los perfiles lipídicos están asociadas a mayor riesgo de ECVs (101).

Las guías de práctica clínica actuales para manejo de dislipidemia (5,100) recomiendan escalas de riesgo cardiovascular como el ASCVD (102), entre otras, para guiar cuando una dislipidemia debe ser tratada farmacológicamente. Estas escalas incluyen al HDL-c dentro de sus factores pronósticos, por lo que al utilizar estas escalas en población de altura es relevante que futuros estudios determinen el rol del HDL-c en la mortalidad cardiovascular en altura, determinen el impacto de incluir el HDL-c en los scores de riesgo (por ejemplo, si ocasiona infra o sobre estimación de riesgo), así como realicen la validación de estas escalas de riesgo cardiovascular en población viviendo a altitud elevada. Cuando esta evidencia esté disponible, las guías de práctica clínica podrían incorporar la altitud como variable relevante en el abordaje de dislipidemia, ya que actualmente las guías internacionales no incluyen a los factores de urbanización o altitud como relevantes en la prevención de dislipidemia (1,5). Por otro lado, las guías nacionales en Perú tampoco lo hacen, y además no cubren con suficiente detalle el manejo de la dislipidemia a pesar de que existe una política nacional de prevención de enfermedades no transmisibles (103). Mientras se desarrolla la evidencia necesaria para determinar el rol del HDL-c en la población de altura, se puede recomendar a los pacientes con HDL-c bajo modificaciones de estilos de vida de acuerdo con lo sugerido por las guías de práctica clínica actuales, como

por ejemplo incrementar la actividad física habitual, la reducción de peso corporal, evitar el consumo de grasas trans, disminuir el consumo de carbohidratos, e incrementar el consumo de grasas no saturadas (5).

VIII.2. Fortalezas y limitaciones

Este estudio de tesis proporciona evidencia sobre la incidencia de dislipidemia luego de 2.4 años de seguimiento de promedio en sitios de estudio ubicados a diferente nivel de urbanización y altitud en Perú, analizando datos recopilados a través de procedimientos estandarizados, y además utilizando diferentes estrategias para respaldar la solidez de los hallazgos durante el análisis estadístico principal y los análisis de sensibilidad. No obstante, se han identificado las siguientes limitaciones:

Primero, los puntos de corte diagnóstico más bajos para definir la dislipidemia implicaron tamaños menores de las submuestras (*Anexo 4*), lo que ocasionó tener un poder insuficiente ($<80\%$) para detectar diferencias de ± 5 unidades (casos/100 personas-año) en 63.3 % de comparaciones de pares para las categorías de urbanización, pero siguió siendo suficiente ($\geq 80\%$) en todas las comparaciones de categorías de altitud (altitud elevada y baja altitud). Además, el poder fue suficiente ($\geq 80\%$) en el 97.5 % de las comparaciones por pares utilizando la definición de dislipidemia con puntos de corte diagnóstico más altos (*Anexo 5*). En este estudio de tesis se tomaron como resultados consistentes a aquellos resultados que fueron estadísticamente significativos en todos los análisis de regresión ajustados, y esto implicó que los resultados fueron consistentes al ajuste de los modelos por múltiples variables ($n=11$) y a reducciones significativas

en los tamaños muestrales por los criterios utilizados para definir dislipidemia (por ejemplo, para evaluar hipercolesterolemia el mayor tamaño de muestra fue de 2,113 cuando se realizó el análisis principal con puntos de corte diagnóstico mayores para definir dislipidemia según se muestra en la **Tabla 4**, mientras que el menor tamaño de muestra fue de 1,289 cuando se realizó el análisis de sensibilidad incluyendo en la definición de dislipidemia el consumo de hipolipemiantes y puntos de corte diagnóstico menores según se muestra en el **Anexo 12**; los tamaños de muestra en cada análisis pueden observarse en el **Anexo 4**).

Segundo, en este estudio se evalúa la incidencia de cada tipo de dislipidemia por separado, siguiendo un enfoque similar al realizado por Lu X, y cols. (57), lo cual permite evaluar el efecto individual que tiene la exposición de interés (por ejemplo, altitud) sobre cada uno de estos tipos, ya que las lipoproteína involucradas en cada tipo de dislipidemia cumplen funciones biológicas diferentes, como en el caso de HDL-c y LDL-c (5). Otros estudios evaluaron dislipidemia como desenlace conjunto (≥ 1 tipo de dislipidemia) (15,53,87,88), enfoque que permite evaluar el efecto de la exposición de interés sobre la incidencia de dislipidemia global, pero no sobre cada tipo. Ambos enfoques son complementarios y podrían realizarse en una misma cohorte; sin embargo, en este estudio no se realizó la evaluación de dislipidemia conjunta ya que la prevalencia basal de dislipidemia conjunta fue de 85.6% ($n = 2,672/3,121$), quedando pocos sujetos para el análisis (449 sujetos libres de dislipidemia al inicio del seguimiento).

Tercero, algunos participantes reportaron consumo de hipolipemiantes los cuales podrían impactar en su perfil lipídico y en cálculos de los estimados de

incidencia de este estudio. Sin embargo, se espera que este impacto sea pequeño, en cuanto que pocos participantes reportaron consumo de hipolipemiantes (entre 17 a 37 participantes [**Anexo 4**], y entre 17 y 48 participantes reportaron consumo de hipolipemiantes durante la visita basal o de seguimiento, respectivamente, en las diferentes submuestras analizadas) y en los análisis de sensibilidad, cuando se incluyó el consumo de hipolipemiantes en la definición de dislipidemia, los resultados principales de este estudio se mantuvieron (mayor incidencia de HDL-c bajo y menor incidencia de LDL-c elevado a altitud elevada). En este análisis de sensibilidad se incluyó una pregunta general sobre consumo de hipolipemiantes, ya que estos medicamentos tienen acción preferencial pero no exclusiva por algún tipo de dislipidemia; por ejemplo, estatinas causan reducción de LDL-c pero también disminuyen el colesterol total, triglicéridos, y elevan el HDL-c algunos participantes reportaron consumo de hipolipemiantes los cuales podrían impactar en su perfil lipídico, pero esto depende del tipo de medicamento recibido, ya que estos tienen acción preferencial pero no exclusiva por algún tipo de dislipidemia (por ejemplo, estatinas causan reducción de LDL-c pero también disminuyen el colesterol total, triglicéridos, y elevan el HDL-c (104); fibratos disminuyen principalmente los triglicéridos, pero también ocasionan reducción de colesterol total y aumento del HDL-c (105,106).

Cuarto, la medición de urbanización de cuatro categorías (Lima altamente urbanizada, Puno urbano, Tumbes semi-urbana, y Puno rural) utilizada en el análisis principal de este estudio representa diferentes niveles o gradaciones de urbanización, pero puede dificultar la comparación con otros estudios que usan diferentes mediciones graduadas de urbanización (107). Por ello, en este estudio

de tesis se analizó también la urbanización de forma dicotómica (áreas urbanas y áreas rurales) y los hallazgos fueron compatibles como cuando se analizó urbanización de una forma más graduada (con cuatro categorías). Existen múltiples propuestas de medidas graduadas de urbanización que se han planteado poder ser utilizadas internacionalmente; algunas de estas propuestas son recientes (2020, 2021) (84,108) o aplicables a determinadas regiones (por ejemplo, en Reino Unido) (109). Dentro de estas propuestas, se resalta el ‘grado de urbanización’, metodología desarrollada en marzo 2020 por seis organizaciones internacionales (la Unión Europea, la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura, el Banco Mundial, la Oficina Internacional del Trabajo, la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos, y el Programa de las Naciones Unidas para los Asentamientos Humanos) para definir ciudades y áreas urbanas y rurales con fines de comparación estadística internacional (84,85) la cual ha sido recomendada por las Naciones Unidas para su implementación en países miembros (110), y podría ser utilizada en países como el nuestro. Se recomienda que futuros estudios de incidencia de dislipidemia consideren analizar tanto diferencias urbano-rurales como medidas graduadas de urbanización que se adhieran a estándares internacionales y faciliten la comparación entre estudios.

Quinto, en este estudio de tesis se evaluó un nivel único de altitud, el cual fue de 3,825 m.s.n.m.; esto debido a la factibilidad y costos administrativos asociados durante el desarrollo del estudio primario (estudio CRONICAS). Los hallazgos reportados en este estudio de tesis justifican la futura evaluación de la incidencia de dislipidemia a diferentes niveles de altitud. También se debe

considerar que los resultados podrían diferir en otras poblaciones de gran altitud, como las del Tíbet o Etiopía, cuyos mecanismos de adaptación a la altitud pueden ser diferentes a los de la población andina (111). Inclusive, el origen étnico de la población andina puede ser diverso entre regiones; por ejemplo, la población de Puno es predominantemente quechua o aimara.

Sexto, no existe evidencia que indique con exactitud el tiempo que debe vivir una persona expuesta a un determinado nivel de altitud (o de urbanización) para se afecten sus perfiles lipídicos, el cual podría ocurrir antes o después de los 2.4 años de seguimiento utilizados en este estudio. En general, las respuestas a los agentes ambientales como podrían ser urbanización y altitud (112,113) pueden ser de corto plazo (aclimatación reversible o cambios en los procesos de homeostasis que ocurren en horas o días, y son usualmente rápidos y reversibles), de mediano plazo (plasticidad adaptativa o cambios adaptativos que ocurren en semanas, meses, o años, y que son mediados por procesos epigenéticos que otorgan ventajas respecto a las características del ambiente; por ejemplo, cambios en el crecimiento y diferenciación de tejidos del individuo en respuesta a la hipoxia en altitud elevada) (114), y de largo plazo (referido a cambios en los genomas de las poblaciones que ocurren a través de generaciones en respuesta a la exposición ambiental). Según esta clasificación, una vez que una persona se expone a un determinado nivel de urbanización o altitud, se podrían presentar cambios adaptativos tan pronto como en semanas, pero también luego de meses o años, por lo que se recomienda que futuros estudios evalúen las trayectorias de los perfiles lipídicos y la incidencia de dislipidemia en periodos más largos de seguimiento.

Además, en el estudio primario (CRONICAS) no se tenía información disponible sobre el tiempo de residencia en el sitio de estudio previo al enrolamiento por lo cual esta variable no pudo ser incorporada a los modelos de regresión. Para controlar por el tiempo de exposición, los estimados de RTI fueron ajustados por el antecedente de migración en el análisis principal (*Tablas 3 y 4*), y también se decidió replicar los modelos de regresión solo en participantes que eran nativos del sitio de estudio (donde el tiempo de exposición sería equivalente a la edad del participante). Se recomienda que futuros estudios puedan obtener información detallada de la exposición previa al inicio del enrolamiento (por ejemplo, recolectando información de todos los lugares en que vivió el participante, y los tiempos en que residió en cada lugar, así como describiendo el nivel de urbanización y altitud de cada uno de estos lugares).

Séptimo, los cuatro niveles de urbanización propuestos en este estudio no están representados en todos los niveles de altitud, lo cual puede verificarse haciendo una tabulación cruzada de los niveles de urbanización y altitud. Esto implica que cuando se evalúa una de las exposiciones (por ejemplo, urbanización) no se puede ajustar por la otra (por ejemplo, altitud); por ello, existe la posibilidad de que los estimados de RTI puedan estar afectados por falta del supuesto de positividad el cual exige que participantes en cada nivel de urbanización estén expuestos a los diferentes niveles de altitud evaluados, y viceversa. Existe poca evidencia para determinar la magnitud o direccionalidad de este sesgo en los estimados de RTI, dado que existen pocos estudios de incidencia de dislipidemia, y dentro de estos estudios no se ha evaluado la incidencia de dislipidemia por distintos niveles de urbanización y altitud; solo se pudieron encontrar estudios que

realizaron el ajuste simultáneo por urbanización y altitud pero que evaluaron desenlaces distintos a dislipidemia como prevalencia de obesidad en Estados Unidos (115) o riesgo cardiovascular en Perú (116). Por ello, se sugiere que futuros estudios consideren en su diseño representar los niveles de urbanización en cada nivel de altitud evaluado, y viceversa, así como los costos administrativos asociados.

Octavo, es importante para la comparación con futuros estudios de cohorte o longitudinales, tomar en cuenta los numeradores y denominadores utilizados para estimar las tasas de incidencia, ya que estos podrían variar los estimados de las medidas de asociación (117) y dificultar la comparación entre estudios. Los estimados RTI obtenidos en este estudio de tesis se calcularon como densidad de incidencia en personas-año, es decir tomando en cuenta el número de casos nuevos dividido sobre el número de personas en riesgo y el tiempo de seguimiento de estas personas en años, lo cual se considera el método estándar para cálculos de tasas de incidencia (118). Para efectos comparativos, en los **Anexos 18A y 18B** se muestran los cálculos de incidencia sin incluir el tiempo de seguimiento, es decir como proporción o propiamente dicho como incidencia acumulada, donde se muestra que existe variación en los estimados de asociación pero se mantienen los resultados principales de este estudio (mayor incidencia de HDL-c bajo y una menor incidencia de LDL-c alto a altitud elevada) (117). Sin embargo, ya que el tiempo de seguimiento aportado por cada sujeto fue distinto en este estudio, es más apropiado reportar la densidad de incidencia (118).

Noveno, la evidencia provista por este estudio de cohorte, que cuenta con dos medidas de perfil lipídico, permite estimar asociación entre las exposiciones

y la incidencia de dislipidemia, así como aportan evidencia de temporalidad. Sin embargo, los datos de este estudio de tesis no permiten establecer inferencia causal, la cual podría ser obtenida por estudios longitudinales en los cuales se realice tres o de preferencia más medidas seriadas de perfil lipídico en el tiempo a una misma población (17), tomando en cuenta que obtener muestras repetidas requiere mayor logística y costos.

Décimo, para los cálculos de incidencia se requirió que los participantes cuenten con datos completos de perfil lipídico durante el enrolamiento y durante la visita de seguimiento. En los *Anexos 8A y 8B* se puede observar que los participantes sin perfil lipídico tanto en la visita basal como en la de seguimiento fueron en mayor proporción de Puno (rural y urbano), lo cual sugiere un posible mecanismo de pérdida de datos no aleatoria o mecanismo MNAR (*missing not at random*) que podría estar relacionado a factores culturales que motivaron a participar en las entrevistas pero no otorgar muestras de sangre. Para poder estimar el impacto de este potencial sesgo en los estimados de RTI, se compararon las características de los participantes con y sin perfil lipídico durante el seguimiento (*Anexos 10A-F*), donde se observó que aquellos sin perfil lipídico de seguimiento tuvieron mayor proporción de participantes de sexo femenino, de mayor edad (≥ 65 años), de menor nivel educativo (< 7 años de educación), de menor nivel socioeconómico, de no migrantes, y de participantes con índice de masa corporal normal. También se puede observar que la prevalencia basal de dislipidemia fue en general (excepto para colesterol no HDL elevado) superior entre los que tuvieron perfil lipídico en el seguimiento comparados con aquellos que no (*Anexo 10A*); por ello, si los pacientes sin perfil lipídico de seguimiento hubiesen sido

incluidos en el análisis se hubiese incluido mayor cantidad de pacientes ‘menos enfermos respecto a perfil lipídico’ en las submuestras y se esperaría que los estimados de incidencia de dislipidemia hubiesen sido menores. De modo más

detallado, el *Anexo II* muestra las diferencias en la prevalencia basal de dislipidemia entre aquellos con y sin perfil lipídico por cada nivel de urbanización y altitud. Respecto a LDL-c, colesterol no HDL elevado e hipertrigliceridemia se puede observar que para ambos grupos de altitud los cambios en la prevalencia de dislipidemia van en la misma dirección, por lo cual se esperaría que los estimados RTI se mantengan constantes; para HDL-c, en el grupo de baja altitud los sujetos sin perfil lipídico (vs. aquellos con perfil lipídico) presentaron menor prevalencia de dislipidemia, por lo que si estos sujetos hubieran sido incluidos, se esperaría

que la submuestra de baja altitud tenga mayor cantidad de sujetos ‘menos enfermos’ y entonces una menor incidencia de dislipidemia, lo cual hubiese ocasionado que los estimados de RTI sean mayores a lo reportado en este estudio, y no se esperaría un cambio en la direccionalidad de los resultados. Para futuros

estudios de incidencia de dislipidemia, especialmente aquellos que incluyan participantes de zona rural, se recomienda priorizar estrategias para disminuir la pérdida de datos durante el seguimiento, como recolectar información detallada de contacto de los participantes, involucrar a agentes comunitarios en el estudio, mejorar la frecuencia y calidad de contacto con los participantes, entre otros (119).

Finalmente, aunque el muestreo del estudio CRONICAS fue de base poblacional (70), los estimados de incidencia de este estudio no tienen suficiente representatividad para concluir incidencia poblacional debido a la pérdida de datos en diversas etapas de la ejecución del estudio, tales como el rechazo durante el

contacto inicial con los participantes (2,547 rechazaron participar de un total de 6,872 pacientes contactados, ver flujograma del estudio que describe la cohorte CRONICAS) (120), así como pérdida de datos las siguientes etapas (enrolamiento, perfil lipídico basal, y pérdidas durante el seguimiento). Como se explicó anteriormente, puede que parte de estos rechazos se deban a factores culturales, por lo que se recomienda para futuros estudios considerar estrategias que ayuden a optimizar el enrolamiento y participación de participantes tomando en cuenta su apropiación cultural (121).

IX. CONCLUSIONES

La residencia a altitud elevada en Perú se asoció a un mejor perfil de LDL-c, pero a uno peor de HDL-c, expresados como una mayor incidencia de HDL-c bajo y una menor incidencia de LDL-c alto, respectivamente. Mientras que, respecto a urbanización, no se encontró asociación estadísticamente significativa entre los distintos niveles de urbanización y la incidencia de dislipidemia, exceptuando el resultado de mayor incidencia de HDL-c bajo en Puno urbano que fue atribuido a la altitud, como se detalló anteriormente. Estos hallazgos sirven como base para evaluar los mecanismos subyacentes y el impacto a largo plazo de la dislipidemia sobre las enfermedades cardiovasculares y la mortalidad asociada, y también pueden ser útiles para guiar el desarrollo de estudios observacionales o de intervención en lugares similares.

X. RECOMENDACIONES

- En este estudio de tesis la exposición a altitud elevada estuvo consistentemente asociada a un mejor perfil de LDL-c pero a uno peor de HDL-c. Por ello, se recomienda a los diversos actores de salud (Gobiernos regionales y locales, el Ministerio de Salud, Centros de Salud, entre otros) monitorizar los perfiles lipídicos especialmente en poblaciones expuestas a altitud elevada. También se recomienda realizar la evaluación del impacto de los perfiles lipídicos en el posterior desarrollo de ECVs, y en la mortalidad asociada en poblaciones ubicadas a altitud elevada.

- En futuros estudios se recomienda realizar la evaluación de incidencia de dislipidemia considerando distintos niveles de altitud en el Perú, en otros países de la región, y en otros países con poblaciones expuestas a altitud elevada.

- Se recomienda realizar estudios de incidencia de dislipidemia considerando tanto diferencias urbano-rurales como medidas graduadas de urbanización más allá de la dicotomía urbano-rural que se adhieran a estándares internacionales y faciliten la comparación entre estudios. Se recomienda también considerar periodos de observación seriados mayores a 3 años para posteriores estudios.

- Se recomienda evaluar el cuerpo de la evidencia sobre la relevancia de las variables urbanización y altitud en la prevalencia e incidencia de dislipidemia. Especialmente su rol en las estrategias para la identificación, manejo y seguimiento de las dislipidemias de acuerdo con las guías de práctica clínica.

- En el Perú, se recomienda desarrollar guías de práctica clínica que evalúen el manejo integral de la dislipidemia durante la atención hospitalaria, prehospitalaria y en la población general.

XI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA. 2001;285(19):2486–97.
2. Fodor G. Primary Prevention of CVD: Treating Dyslipidemia. *afp*. 2011 May 15;83(10):1207–8.
3. Pappan N, Rehman A. Dyslipidemia. StatPearls [Internet] [Internet]. 2022; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560891/>
4. Hedayatnia M, Asadi Z, Zare-Feyzabadi R, Yaghooti-Khorasani M, Ghazizadeh H, Ghaffarian-Zirak R, et al. Dyslipidemia and cardiovascular disease risk among the MASHAD study population. *Lipids in Health and Disease*. 2020 Mar 16;19(1):42.
5. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal*. 2020;41(1):111–88.
6. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019:

- Update From the GBD 2019 Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;76(25):2982–3021.
7. Carrillo-Larco RM, Benites-Moya CJ, Anza-Ramirez C, Albitres-Flores L, Sánchez-Velazco D, Pacheco-Barrios N, et al. A systematic review of population-based studies on lipid profiles in Latin America and the Caribbean. *Elife*. 2020;9:e57980.
 8. Leal C, Chaix B. The influence of geographic life environments on cardiometabolic risk factors: a systematic review, a methodological assessment and a research agenda. *Obes Rev*. 2011;12(3):217–30.
 9. Hirschler V. Cardiometabolic risk factors in native populations living at high altitudes. *Int J Clin Pract*. 2016;70(2):113–8.
 10. de Groot R, van den Hurk K, Schoonmade LJ, de Kort WLAM, Brug J, Lakerveld J. Urban-rural differences in the association between blood lipids and characteristics of the built environment: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Glob Health*. 2019;4(1):e001017.
 11. Goryakin Y, Rocco L, Suhrcke M. The contribution of urbanization to non-communicable diseases: Evidence from 173 countries from 1980 to 2008. *Econ Hum Biol*. 2017;26:151–63.
 12. Li X, Song J, Lin T, Dixon J, Zhang G, Ye H. Urbanization and health in China, thinking at the national, local and individual levels. *Environmental health : a global access science source*. 2016 Mar 8;15 Suppl 1(Suppl 1):32–32.

13. Yan R, Li W, Yin L, Wang Y, Bo J. Cardiovascular Diseases and Risk-Factor Burden in Urban and Rural Communities in High-, Middle-, and Low-Income Regions of China: A Large Community-Based Epidemiological Study. *J Am Heart Assoc.* 2017 Feb 6;6(2).
14. Lazo-Porras M, Bernabe-Ortiz A, Málaga G, Gilman RH, Acuña-Villaorduña A, Cardenas-Montero D, et al. Low HDL cholesterol as a cardiovascular risk factor in rural, urban, and rural-urban migrants: PERU MIGRANT cohort study. *Atherosclerosis.* 2016;246:36–43.
15. Zhao J, Seubsman SA, Sleigh A, Thai Cohort Study Team T. Timing of urbanisation and cardiovascular risks in Thailand: evidence from 51 936 members of the thai cohort study, 2005-2009. *J Epidemiol.* 2014;24(6):484–93.
16. Rajulton F. The Fundamentals of Longitudinal Research: An Overview. *Canadian Studies in Population [ARCHIVES].* 2001;169–85.
17. Wang M, Beal DJ, Chan D, Newman DA, Vancouver JB, Vandenberg RJ. Longitudinal Research: A Panel Discussion on Conceptual Issues, Research Design, and Statistical Techniques. *Work, Aging and Retirement.* 2017 Jan 1;3(1):1–24.
18. Noordzij M, Dekker FW, Zoccali C, Jager KJ. Measures of Disease Frequency: Prevalence and Incidence. *NEC.* 2010;115(1):c17–20.
19. Hammoudeh S, Gadelhaq W, Janahi I, Hammoudeh S, Gadelhaq W, Janahi I. Prospective Cohort Studies in Medical Research [Internet]. *Cohort Studies in*

Health Sciences. IntechOpen; 2018. Available from:
<https://www.intechopen.com/state.item.id>

20. Rindfleisch A, Malter AJ, Ganesan S, Moorman C. Cross-Sectional versus Longitudinal Survey Research: Concepts, Findings, and Guidelines. *Journal of Marketing Research*. 2008 Jun 1;45(3):261–79.
21. Caruana EJ, Roman M, Hernández-Sánchez J, Solli P. Longitudinal studies. *J Thorac Dis* [Internet]. 2015 Nov;7(11). Available from:
<https://jtd.amegroups.com/article/view/5822>
22. Freeman J, Hutchison GB. Prevalence, incidence and duration. *American Journal of Epidemiology*. 1980 Nov 1;112(5):707–23.
23. Dünnwald T, Gatterer H, Faulhaber M, Arvandi M, Schobersberger W. Body Composition and Body Weight Changes at Different Altitude Levels: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Physiol*. 2019;10:430.
24. Morin R, Goulet N, Mauger JF, Imbeault P. Physiological Responses to Hypoxia on Triglyceride Levels. *Frontiers in Physiology*. 2021;12.
25. Al Riyami NB, Banerjee Y, Al-Waili K, Rizvi SG, Al-Yahyaee S, Hassan MO, et al. The Effect of Residing Altitude on Levels of High-Density Lipoprotein Cholesterol: A Pilot Study From the Omani Arab Population. *Angiology*. 2015;66(6):568–73.

26. Coello SD, De León AC, Ojeda FB, Méndez LP, González LD, Aguirre-Jaime A. High density lipoprotein cholesterol increases with living altitude. *International Journal of Epidemiology*. 2000;29(1):65–70.
27. Ramírez JP, Sánchez-Abanto J, Torres HL, Miranda M. Prevalencia del síndrome metabólico en pobladores peruanos por debajo de 1 000 y por encima de los 3 000 msnm. *Anales de la Facultad de Medicina*. 2012;73(2):101–6.
28. Lazo-Porras M, Bernabe-Ortiz A, Quispe R, Malaga G, Smeeth L, Gilman RH, et al. Urbanization, mainly rurality, but not altitude is associated with dyslipidemia profiles. *J Clin Lipidol*. 2017;11(5):1212-1222.e4.
29. Lopez-Pascual A, Arévalo J, Martínez JA, González-Muniesa P. Inverse Association Between Metabolic Syndrome and Altitude: A Cross-Sectional Study in an Adult Population of Ecuador. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:658.
30. Huang X, Hu Y, Du L, Lin X, Wu W, Fan L, et al. Metabolic syndrome in native populations living at high altitude: a cross-sectional survey in Derong, China. *BMJ Open*. 2020;10(1):e032840.
31. Xu S, Jiayong Z, Li B, Zhu H, Chang H, Shi W, et al. Prevalence and Clustering of Cardiovascular Disease Risk Factors among Tibetan Adults in China: A Population-Based Study. *PLoS One*. 2015;10(6):e0129966.
32. Tyrovolas S, Chalkias C, Morena M, Tsiligianni I, Zeimbekis A, Gotsis E, et al. Health care access and prevalence of the metabolic syndrome among elders

- living in high-altitude areas of the Mediterranean islands: the MEDIS study. *Rev Diabet Stud.* 2011;8(4):468–76.
33. Temte JL. Elevation of serum cholesterol at high altitude and its relationship to hematocrit. *Wilderness & Environmental Medicine.* 1996;7(3):216–24.
 34. Hirschler V, Gonzalez C, Maccallini G, Hidalgo M, Molinari C, San Antonio de los Cobres Study Group Collaborators. Comparison Between HDL-C Levels in Argentine Indigenous Children Living at High Altitudes and U.S. Children. *Diabetes Technol Ther.* 2016;18(4):233–9.
 35. Hirschler V, Maccallini G, Aranda C, Molinari C, San Antonio de los Cobres Study Group. Dyslipidemia without obesity in indigenous Argentinean children living at high altitude. *J Pediatr.* 2012;161(4):646-651.e1.
 36. Hirschler V, Maccallini G, Molinari C, Hidalgo M, Intersimone P, Gonzalez C. Type 2 diabetes markers in indigenous Argentinean children living at different altitudes. *AIMS public health.* 2018;5(4):440–53.
 37. Baracco R, Mohanna S, Seclen S. A comparison of the prevalence of metabolic syndrome and its components in high and low altitude populations in peru. *Metab Syndr Relat Disord.* 2007;5(1):55–62.
 38. Bowry ADK, Lewey J, Dugani SB, Choudhry NK. The Burden of Cardiovascular Disease in Low- and Middle-Income Countries: Epidemiology and Management. *Canadian Journal of Cardiology.* 2015;31(9):1151–9.

39. Naghavi M, Abajobir AA, Abbafati C, Abbas KM, Abd-Allah F, Abera SF, et al. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*. 2017;390(10100):1151–210.
40. Ponte-Negretti CI, Isea-Perez JE, Lorenzatti AJ, Lopez-Jaramillo P, Wyss-Q FS, Pinto X, et al. Atherogenic Dyslipidemia in Latin America: Prevalence, causes and treatment: Expert’s position paper made by The Latin American Academy for the Study of Lipids (ALALIP) Endorsed by the Inter-American Society of Cardiology (IASC), the South American Society of Cardiology (SSC), the Pan-American College of Endothelium (PACE), and the International Atherosclerosis Society (IAS). *Int J Cardiol*. 2017;243:516–22.
41. Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, Halsey J, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet*. 2007;370(9602):1829–39.
42. Gau GT, Wright RS. Pathophysiology, Diagnosis, and Management of Dyslipidemia. *Current Problems in Cardiology*. 2006;31(7):445–86.
43. Katsiki N, Tentolouris N, Mikhailidis DP. Dyslipidaemia in type 2 diabetes mellitus: bad for the heart. *Curr Opin Cardiol*. 2017;32(4):422–9.
44. Miranda JJ, Herrera VM, Chirinos JA, Gómez LF, Perel P, Pichardo R, et al. Major Cardiovascular Risk Factors in Latin America: A Comparison with the

United States. The Latin American Consortium of Studies in Obesity (LASO).
PLOS ONE. 2013;8(1):1–10.

45. Farzadfar F, Finucane MM, Danaei G, Pelizzari PM, Cowan MJ, Paciorek CJ, et al. National, regional, and global trends in serum total cholesterol since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 321 country-years and 3·0 million participants. *Lancet*. 2011;377(9765):578–86.
46. Navarese EP, Robinson JG, Kowalewski M, Kolodziejczak M, Andreotti F, Bliden K, et al. Association Between Baseline LDL-C Level and Total and Cardiovascular Mortality After LDL-C Lowering: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2018;319(15):1566–79.
47. Aguilar-Salinas CA, Canizales-Quinteros S, Rojas-Martínez R, Mehta R, Villarreal-Molina MT, Arellano-Campos O, et al. Hypoalphalipoproteinemia in populations of Native American ancestry: an opportunity to assess the interaction of genes and the environment. *Current Opinion in Lipidology*. 2009;20(2):92–7.
48. Helkin A, Stein JJ, Lin S, Siddiqui S, Maier KG, Gahtan V. Dyslipidemia Part 1—Review of Lipid Metabolism and Vascular Cell Physiology. *Vasc Endovascular Surg*. 2016 Feb 1;50(2):107–18.
49. Atherogenic lipoprotein phenotype. A proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation*. 82(2):495–506.

50. Chou R, Dana T, Blazina I, Daeges M, Bougatsos C, Jeanne TL. Screening for Dyslipidemia in Younger Adults: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2016 Oct 18;165(8):560–4.
51. Sacks FM, Lichtenstein AH, Wu JHY, Appel LJ, Creager MA, Kris-Etherton PM, et al. Dietary Fats and Cardiovascular Disease: A Presidential Advisory From the American Heart Association. *Circulation.* 2017;136(3):e1–23.
52. Oggioni C, Cena H, Wells JCK, Lara J, Celis-Morales C, Siervo M. Association between worldwide dietary and lifestyle patterns with total cholesterol concentrations and DALYs for infectious and cardiovascular diseases: an ecological analysis. *J Epidemiol Glob Health.* 2015;5(4):315–25.
53. Sarzynski MA, Schuna JM, Carnethon MR, Jacobs DR, Lewis CE, Quesenberry CP, et al. Association of Fitness With Incident Dyslipidemias Over 25 Years in the Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. *Am J Prev Med.* 2015;49(5):745–52.
54. Shi J, Bai Y, Qiu S, Li Y, Kou C, Tao Y, et al. Classified status of smoking and quitting has different associations with dyslipidemia in residents in northeast China. *Clinica Chimica Acta.* 2018;486:209–13.
55. Morgan BW, Leifheit KM, Romero KM, Gilman RH, Bernabe-Ortiz A, Miranda JJ, et al. Low cigarette smoking prevalence in peri-urban Peru: results from a population-based study of tobacco use by self-report and urine cotinine. *Tob Induc Dis.* 2017;15:32–32.

56. Lyons JG, O’Dea K, Walker KZ. Evidence for low high-density lipoprotein cholesterol levels in Australian indigenous peoples: a systematic review. *BMC Public Health*. 2014;14:545.
57. Lu X, Huang J, Mo Z, He J, Wang L, Yang X, et al. Genetic Susceptibility to Lipid Levels and Lipid Change Over Time and Risk of Incident Hyperlipidemia in Chinese Populations. *Circ Cardiovasc Genet*. 2016;9(1):37–44.
58. Klop B, Elte JWF, Cabezas MC. Dyslipidemia in obesity: mechanisms and potential targets. *Nutrients*. 2013;5(4):1218–40.
59. Bernabe-Ortiz A, Carrillo-Larco RM, Gilman RH, Miele CH, Checkley W, Wells JC, et al. Geographical variation in the progression of type 2 diabetes in Peru: The CRONICAS Cohort Study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016;121:135–45.
60. Kannel W. Fifty years of Framingham Study contributions to understanding hypertension. *Journal Of Human Hypertension*. 2000;14:83.
61. Ivanovic B, Tadic M. Hypercholesterolemia and Hypertension: Two Sides of the Same Coin. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2015;15(6):403–14.
62. Vlahov D, Galea S. Urbanization, urbanicity, and health. *J Urban Health*. 2002 Mar;79(Suppl 1):S1–12.
63. Johnson MTJ, Munshi-South J. Evolution of life in urban environments. *Science*. 2017 Nov 3;358(6363):eaam8327.

64. Leviton LC, Snell E, McGinnis M. Urban issues in health promotion strategies. *Am J Public Health*. 2000;90(6):863–6.
65. Flies EJ, Mavoa S, Zosky GR, Mantzioris E, Williams C, Eri R, et al. Urban-associated diseases: Candidate diseases, environmental risk factors, and a path forward. *Environ Int*. 2019 Dec;133(Pt A):105187.
66. Cohen JE, Small C. Hypsographic demography: the distribution of human population by altitude. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(24):14009–14.
67. Ritchie H, Roser M. Urbanization. *Our World in Data* [Internet]. 2018 Jun 13 [cited 2022 Nov 6]; Available from: <https://ourworldindata.org/urbanization>
68. Tremblay JC, Ainslie PN. Global and country-level estimates of human population at high altitude. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2021 May 4;118(18):e2102463118.
69. INEI. Perú: Perfil sociodemográfico 2017. Disponible en https://www.inei.gob.pe/media/MenuRecursivo/publicaciones_digitales/Est/Lib1539/cap01.pdf.
70. Miranda JJ, Bernabe-Ortiz A, Smeeth L, Gilman RH, Checkley W. Addressing geographical variation in the progression of non-communicable diseases in Peru: the CRONICAS cohort study protocol. *BMJ Open*. 2012;2(1):e000610.
71. Instituto Nacional de Estadística e Informática. Disponible en: <https://www.inei.gob.pe/>.

72. Coleman A, Steel S, Freeman P, de Greeff A, Shennan A. Validation of the Omron M7 (HEM-780-E) oscillometric blood pressure monitoring device according to the British Hypertension Society protocol. *Blood Press Monit.* 2008;13(1):49–54.
73. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the Concentration of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Plasma, Without Use of the Preparative Ultracentrifuge. *Clinical Chemistry.* 1972 Jun 1;18(6):499–502.
74. Kirkham JJ, Dwan KM, Altman DG, Gamble C, Dodd S, Smyth R, et al. The impact of outcome reporting bias in randomised controlled trials on a cohort of systematic reviews. *BMJ.* 2010;340:c365.
75. Levis B, Benedetti A, Levis AW, Ioannidis JPA, Shrier I, Cuijpers P, et al. Selective Cutoff Reporting in Studies of Diagnostic Test Accuracy: A Comparison of Conventional and Individual-Patient-Data Meta-Analyses of the Patient Health Questionnaire-9 Depression Screening Tool. *Am J Epidemiol.* 2017;185(10):954–64.
76. Brunner FJ, Waldeyer C, Ojeda F, Salomaa V, Kee F, Sans S, et al. Application of non-HDL cholesterol for population-based cardiovascular risk stratification: results from the Multinational Cardiovascular Risk Consortium. *The Lancet.* 2019 Dec 14;394(10215):2173–83.
77. Dahly DL, Adair LS. Quantifying the urban environment: a scale measure of urbanicity outperforms the urban-rural dichotomy. *Soc Sci Med.* 2007;64(7):1407–19.

78. AUDIT Cuestionario de Identificación de los Transtornos debidos al Consumo de Alcohol. World Health Organization [Internet]. 2001; Available from: https://www.who.int/substance_abuse/activities/en/AUDITmanualSpanish.pdf
79. IPAQ Group. Guidelines for data processing and analysis of the international physical activity questionnaire: Short and long forms. Available from: <https://www.researchgate.net/file.PostFileLoader.html?id=5641f4c36143250eac8b45b7&assetKey=AS%3A294237418606593%401447163075131>.
80. World Health Organization (2005). WHO STEPS Surveillance Manual: The WHO STEPwise approach to chronic disease risk factor surveillance. Geneva, World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43376>.
81. Gee ME, Campbell N, Sarrafzadegan N, Jafar T, Khalsa TK, Mangat B, et al. Standards for the uniform reporting of hypertension in adults using population survey data: recommendations from the World Hypertension League Expert Committee. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2014;16(11):773–81.
82. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2014 Enero;37(Supplement 1):S81.
83. Barakat A, Mittal A, Ricketts D, Rogers BA. Understanding survival analysis: actuarial life tables and the Kaplan–Meier plot. *Br J Hosp Med*. 2019;80(11):642–6.
84. Dijkstra L, Florczyk AJ, Freire S, Kemper T, Melchiorri M, Pesaresi M, et al. Applying the Degree of Urbanisation to the globe: A new harmonised

definition reveals a different picture of global urbanisation. *Journal of Urban Economics*. 2021 Sep 1;125:103312.

85. Brandmueller T. A recommendation on the method to delineate cities, urban and rural areas for international statistical comparisons [Internet]. CROS - European Commission. Available from: https://ec.europa.eu/eurostat/cros/content/recommendation-method-delineate-cities-urban-and-rural-areas-international-statistical-comparisons_en
86. Burt LA, Hanley DA, Boyd SK. Cross-sectional Versus Longitudinal Change in a Prospective HR-pQCT Study. *J Bone Miner Res*. 2017;32(7):1505–13.
87. Latifi SM, Karandish M, Shahbazian HB, Chinipardaz R, Sabet A, Pirani N. A survey of the incidence of dyslipidemia and its components in people over 20 years old in Ahvaz: A cohort study 2009-2014. *Diabetes Metab Syndr*. 2017;11 Suppl 2:S751–4.
88. Yang X, Xu C, Wang Y, Cao C, Tao Q, Zhan S, et al. Risk prediction model of dyslipidaemia over a 5-year period based on the Taiwan MJ health check-up longitudinal database. *Lipids in Health and Disease*. 2018;17(1):259.
89. Torres-Valadez R, Roman S, Ojeda-Granados C, Gonzalez-Aldaco K, Panduro A. Differential distribution of gene polymorphisms associated with hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, and hypoalphalipoproteinemia among Native American and Mestizo Mexicans. *World Journal of Hepatology*. 2022 Jul 27;14(7):1408–20.

90. Villarreal-Molina MT, Aguilar-Salinas CA, Rodríguez-Cruz M, Riaño D, Villalobos-Comparan M, Coral-Vazquez R, et al. The ATP-Binding Cassette Transporter A1 R230C Variant Affects HDL Cholesterol Levels and BMI in the Mexican Population: Association With Obesity and Obesity-Related Comorbidities. *Diabetes*. 2007 Jul 1;56(7):1881–7.
91. Gamboa-Meléndez MA, Galindo-Gómez C, Juárez-Martínez L, Gómez FE, Diaz-Diaz E, Ávila-Arcos MA, et al. Novel Association of the R230C Variant of the ABCA1 Gene with High Triglyceride Levels and Low High-density Lipoprotein Cholesterol Levels in Mexican School-age Children with High Prevalence of Obesity. *Archives of Medical Research*. 2015 Aug 1;46(6):495–501.
92. McCloskey ML, Tarazona-Meza CE, Jones-Smith JC, Miele CH, Gilman RH, Bernabe-Ortiz A, et al. Disparities in dietary intake and physical activity patterns across the urbanization divide in the Peruvian Andes. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2017;14(1):90.
93. CEPLAN. Nivel de ingresos y gastos en el Perú y el impacto de la COVID-19. 2021. Available at <https://www.gob.pe/institucion/ceplan/informes-publicaciones/2251853-nivel-de-ingresos-y-gastos-en-el-peru-y-el-impacto-de-la-covid-19>.
94. Sanllorrente A, Lassale C, Soria-Florido MT, Castañer O, Fitó M, Hernáez Á. Modification of High-Density Lipoprotein Functions by Diet and Other Lifestyle Changes: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *J Clin Med*. 2021;10(24):5897.

95. Schoeneck M, Iggman D. The effects of foods on LDL cholesterol levels: A systematic review of the accumulated evidence from systematic reviews and meta-analyses of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2021;31(5):1325–38.
96. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Rising rural body-mass index is the main driver of the global obesity epidemic in adults. *Nature.* 2019;569(7755):260–4.
97. Yusuf S, Reddy S, Ôunpuu S, Anand S. Global Burden of Cardiovascular Diseases. *Circulation.* 2001;104(22):2746–53.
98. Reiner Ž, Tedeschi-Reiner E. Prevalence and types of persistent dyslipidemia in patients treated with statins. *Croat Med J.* 2013 Aug;54(4):339–45.
99. Ministerio de Salud del Perú. Directiva Sanitaria N° 110-MINSA/2020/DGIESP “Directiva Sanitaria para el cuidado integral de la salud de las personas con enfermedades no transmisibles en el contexto de la pandemia por COVID-19”. Disponible en https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/1017204/RM_498-2020-MINSA.pdf.
100. Pearson GJ, Thanassoulis G, Anderson TJ, Barry AR, Couture P, Dayan N, et al. 2021 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in Adults. *Canadian Journal of Cardiology.* 2021 Aug 1;37(8):1129–50.

101. Dayimu A, Wang C, Li J, Fan B, Ji X, Zhang T, et al. Trajectories of Lipids Profile and Incident Cardiovascular Disease Risk: A Longitudinal Cohort Study. *Journal of the American Heart Association*. 2019 Nov 5;8(21):e013479.
102. American College of Cardiology. ASCVD Risk Estimator. Disponible en https://tools.acc.org/ldl/ascvd_risk_estimator/index.html#!/calculate/estimator/.
103. Ministerio de salud. Guía de práctica clínica para diagnóstico, manejo y control de dislipidemia, complicaciones renales y oculares en personas con diabetes mellitus tipo 2 R.M. N° 039-2017/MINSA. 2017. Available at <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/4186.pdf>.
104. Meor Anuar Shuhaili MFR, Samsudin IN, Stanslas J, Hasan S, Thambiah SC. Effects of Different Types of Statins on Lipid Profile: A Perspective on Asians. *Int J Endocrinol Metab*. 2017 Apr 22;15(2):e43319.
105. Abourbih S, Filion KB, Joseph L, Schiffrin EL, Rinfret S, Poirier P, et al. Effect of Fibrates on Lipid Profiles and Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review. *The American Journal of Medicine*. 2009 Oct 1;122(10):962.e1-962.e8.
106. Staels B, Dallongeville J, Auwerx J, Schoonjans K, Leitersdorf E, Fruchart JC. Mechanism of Action of Fibrates on Lipid and Lipoprotein Metabolism. *Circulation*. 1998 Nov 10;98(19):2088–93.

107. Allender S, Foster C, Hutchinson L, Arambepola C. Quantification of Urbanization in Relation to Chronic Diseases in Developing Countries: A Systematic Review. *J Urban Health*. 2008 Nov 1;85(6):938–51.
108. Niklas U, von Behren S, Soylu T, Kopp J, Chlond B, Vortisch P. Spatial Factor—Using a Random Forest Classification Model to Measure an Internationally Comparable Urbanity Index. *Urban Science*. 2020 Sep;4(3):36.
109. Office for National Statistics. 2011 rural/urban classification. UK. Disponible en <https://www.ons.gov.uk/methodology/geography/geographicalproducts/ruralurbanclassifications/2011ruralurbanclassification>.
110. United Nations. Implementation of the 2020 World Population and Housing Census Programme and the methodology for delineation of cities and urban and rural areas for international comparison purposes. 2020. Available from: <https://unstats.un.org/unsd/statcom/51st-session/documents/2020-14-DemographicStats-E.pdf>.
111. Bigham AW, Lee FS. Human high-altitude adaptation: forward genetics meets the HIF pathway. *Genes Dev*. 2014 Oct 15;28(20):2189–204.
112. Gluckman PD, Hanson MA, Bateson P, Beedle AS, Law CM, Bhutta ZA, et al. Towards a new developmental synthesis: adaptive developmental plasticity and human disease. *The Lancet*. 2009 May 9;373(9675):1654–7.

113. Beall CM. Adaptation to High Altitude: Phenotypes and Genotypes. *Annual Review of Anthropology*. 2014;43(1):251–72.
114. O'Brien KA, Simonson TS, Murray AJ. Metabolic adaptation to high altitude. *Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research*. 2020 Apr 1;11:33–41.
115. Voss JD, Masuoka P, Webber BJ, Scher AI, Atkinson RL. Association of elevation, urbanization and ambient temperature with obesity prevalence in the United States. *Int J Obes*. 2013 Oct;37(10):1407–12.
116. Bernabe-Ortiz A, Carrillo-Larco RM. Urbanization, Altitude and Cardiovascular Risk. *Glob Heart*. 17(1):42.
117. Spronk I, Korevaar JC, Poos R, Davids R, Hilderink H, Schellevis FG, et al. Calculating incidence rates and prevalence proportions: not as simple as it seems. *BMC Public Health*. 2019 May 6;19(1):512.
118. Dobler CC. Cumulative Incidence and Incidence Rate Ratio for Estimation of Risk of Tuberculosis in Patients With Cancer. *Clinical Infectious Diseases*. 2017 Oct 15;65(8):1423.
119. Abshire M, Dinglas VD, Cajita MIA, Eakin MN, Needham DM, Himmelfarb CD. Participant retention practices in longitudinal clinical research studies with high retention rates. *BMC Medical Research Methodology*. 2017 Feb 20;17(1):30.
120. Miranda JJ, Bernabe-Ortiz A, Gilman RH, Smeeth L, Malaga G, Wise RA, et al. Multimorbidity at sea level and high-altitude urban and rural settings: The

CRONICAS Cohort Study. Journal of Comorbidity.
2019;9:2235042X19875297.

121. Hughson J anne, Woodward-Kron R, Parker A, Hajek J, Bresin A, Knoch U, et al. A review of approaches to improve participation of culturally and linguistically diverse populations in clinical trials. *Trials*. 2016 May 26;17(1):263.

XII. ANEXOS

Anexo 1. Consentimiento informado y hoja informativa del estudio primario (estudio CRONICAS)

**UNIVERSIDAD PERUANA CAYETANO HEREDIA –
JOHNS HOPKINS BLOOMBERG SCHOOL OF PUBLIC HEALTH**

Consentimiento informado y hoja informativa

Título del estudio: Evaluando el impacto de la variación geográfica en la progresión de enfermedades no transmisibles en Perú

Investigador principal: Dr. Jaime Miranda (Universidad Peruana Cayetano Heredia)
Dr. Robert H. Gilman (Universidad Johns Hopkins)

Fecha de Versión: Julio 13, 2010 (Versión 3.0)

¿Qué deberías saber acerca de este estudio?
Estamos solicitando su participación como voluntario en un estudio de investigación. Estas hojas explican el estudio y su participación en él. Por favor, escuche y lea esta información cuidadosamente y tome el tiempo que Ud. considere necesario. Usted es un voluntario. Puede decidir no tomar parte en este estudio, y si Ud. decide participar puede retirarse en cualquier momento. No habrá sanciones si Ud. decide retirarse del estudio.
Siéntase libre de preguntar sobre el proyecto, sus posibles riesgos y beneficios, sus derechos como voluntario, y sobre cualquier aspecto de la investigación que no esté claro. Trataremos de responder a sus dudas tan bien como podamos. Cuando todas sus preguntas hayan sido contestadas, usted podrá decidir si desea participar en el estudio o no. A este proceso se le llama "consentimiento informado."


Propósito del proyecto de investigación
El propósito de este estudio es saber que tan frecuentes son las enfermedades relacionadas al corazón y a los pulmones en el Perú, así como ver los efectos que tienen el hecho de vivir en diferentes ciudades sobre estas enfermedades. Para esto, Pampas de San Juan de Miraflores y ciertas zonas de Tumbes y Puno han sido escogidas para el estudio. Este estudio se realizará en 3000 personas en tres ciudades.

¿Por qué le pedimos participar?
Estamos solicitando su participación como voluntario en un estudio de investigación. Usted ha sido elegido para participar por sorteo de un censo. También se le pide participar porque tiene 35 años o más y porque vive en estas áreas a tiempo completo.

Procedimientos
El estudio tiene dos partes. La primera parte es una evaluación inicial, mientras que la segunda parte involucra visitarlo dos veces más para seguimiento y re-evaluación. Si Ud. accede participar, le pediremos que complete un cuestionario, nos proporcione un tiempo para realizar medidas de su cuerpo, realizar pruebas de función respiratoria y muestras de sangre para pruebas de laboratorio. El cuestionario tiene preguntas acerca de información relacionada con presión sanguínea alta, problemas respiratorios, obesidad y diabetes (ej. hábitos de fumar, consumo de alcohol, niveles de ejercicio físico, etc). El cuestionario demora aproximadamente 45 minutos.
Cuando haya terminado la encuesta, se le tomará algunas medidas de su cuerpo y se le invitará a una cita para evaluar su función pulmonar, otras medidas corporales y muestras de sangre en una clínica. Algunas de las medidas incluyen talla, peso, porcentaje de grasa corporal, circunferencia abdominal y presión sanguínea. Todas estas medidas serán determinadas por técnicas comunes similares a las usadas en los establecimientos de salud. Luego se le pedirá proporcione una muestra de sangre del

Versión 3.0, Julio 13, 2010

Página 1 de 4

 **APROBADO**
E. APROBACIÓN: 03 Ago 2010
E. VENCIMIENTO: 03 Dic 2010

brazo, aproximadamente 3 cucharaditas o 15 ml. Para esto, necesitará no haber comido o bebido por al menos 8 horas antes. La toma de medidas y muestras demora aproximadamente 2 horas.

Por sorteo, tú podrías ser seleccionado para medir el efecto de la polución (contaminación) en tu salud. Una máquina pequeña será colocada en tu casa por dos días para medir la composición del aire. Le pediremos también su participación en la segunda parte del estudio, la cual incluye re-evaluaciones de sus medidas corporales, pruebas respiratorias y medición de la presión arterial a la mitad y al final de 3 años del estudio. Después de un periodo de 3 años, se volverá a repetir todos los estudios y evaluaciones realizadas al comienzo del estudio, incluyendo cuestionarios, medidas corporales, presión sanguínea, pruebas respiratorias y muestras de sangre. Nos gustaría además mantener contacto con Ud. durante el periodo de estudio y lo visitaremos para actualizar su información de contacto en el tiempo entre las medidas que se realizarán.

Riesgos/molestias

La mayoría de las preguntas que le haremos en estas visitas son preguntas que le harían normalmente en un centro de salud. La obtención de las muestras de sangre es un procedimiento de rutina y podría causar algo de dolor. Rara vez puede producir un pequeño moretón que dura algunos días, y muy rara vez pudiera ocurrir alguna infección, pequeños coágulos, sangrado, hinchazón o desmayo. Algunas personas podrían tener mareos. La prueba de función respiratoria (espirometría) es una prueba especial para evaluar como los pulmones trabajan. Le pediremos respirar profundamente en una pequeña máquina. Este procedimiento es generalmente seguro, sin embargo, en pacientes de mayor edad podría causar que algunos pacientes se sientan somnolientos o marcados, incluso algunos podrían sentirse débiles. La administración de un broncodilatador de corta acción como inhalador es generalmente segura pero podría causar ansiedad y temblores y que su corazón lata un poco más rápido. Para minimizar el riesgo de esta prueba, no pediremos realizarla si Ud. tiene presión alta o pulso acelerado.

Beneficios

Los beneficios que podría obtener por su participación en este estudio incluyen un despistaje de las enfermedades crónicas más comunes debido a que mucha gente no sabe si ellos sufren de presión alta, diabetes, grasas elevadas en sangre o función pulmonar disminuida. De suceder esto en su caso, Ud. podrá conocer si tiene alguna de estas condiciones y buscar ayuda especializada. La muestra de sangre y la información colectada durante este estudio es importante para la ciencia. Usted podría beneficiar a la sociedad ayudándonos a entender si las circunstancias geográficas tienen influencia en estas enfermedades.

Pago por participación

Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Nosotros no estamos pagando por su participación en este estudio. Las visitas clínicas no serán reconocidas para reembolso. Sin embargo, cuando sea apropiado, transporte será dado a los participantes.

Protegiendo la confidencialidad de los datos

Toda la información recogida en este estudio será manejada con rigurosa confidencialidad y solo los investigadores listados arriba, las autoridades locales y los comités de ética podrán tener acceso a esta información. Aunque se colectara su nombre y dirección para propósitos del estudio, no los usaremos rutinariamente excepto para fines de contactarlo para seguimiento y re-evaluaciones.

Protegiendo la privacidad del participante durante la colección de datos

Toda su información, muestras y resultados serán recolectados y guardados en bases de datos protegidas con contraseñas. Usted no será identificable ya que solo números serán usados en vez de

Página 2 de 4

Versión 3.0, Julio 13, 2010



nombres en las bases de datos. Sin embargo, con el propósito de poder reportar los resultados a los participantes, sus muestras serán identificadas por el personal de laboratorio como es rutina con las pruebas de laboratorio. Los resultados de sus pruebas solo serán de conocimiento del personal de laboratorio, del investigador principal, y usted.

Muestras biológicas

Las muestras de sangre y la información colectada durante este estudio son importantes para la ciencia. Ud. no será dueño de la sangre o los datos después que los entregue al estudio. No recibirá ningún beneficio por cualquier producto o idea creada por los investigadores usando los datos y materiales entregados por Ud.

Costos de participación en el estudio

Su participación en este estudio no tiene costo alguno.

¿Qué sucede si abandono el estudio antes de terminarlo?

Usted no está obligado a contestar ninguna pregunta que no desee. Si decide no participar no recibirá ninguna sanción. Su participación es completamente voluntaria. Podrá retirarse del estudio en cualquier momento sin ningún perjuicio. Si usted decide retirarse, esto no afectará su acceso a los servicios de centro de salud de su localidad. Usted no será sancionado en ninguna forma por esto.

Compartiendo su información de salud con otros

Los resultados de este estudio podrían presentarse en revistas o conferencias científicas, pero sin su nombre y sin ninguna información que pueda identificarlo. Su nombre no aparecerá en ninguna publicación de este estudio. Algunos resultados podrían ser compartidos con otros investigadores, pero estos datos no tendrán información que pueda identificarlo. La decisión final de compartir los datos será tomada por los investigadores principales listados anteriormente.

Pago por costos de tratamiento por daño o enfermedad debido a la participación en el estudio

No hay compensación disponible si ocurriera algún daño como resultado de su participación en este estudio.

¿A quién debo llamar si tengo dudas o problemas?

- Llame al investigador principal, Dr. Jaime Miranda al teléfono [REDACTED] o al Dr. William Checkley al teléfono [REDACTED] sobre cualquier pregunta, duda, queja o complicación que crea se relacione a los procedimientos del estudio.
- Llame o contacte a la oficina del Comité Institucional de Ética (CIE) de la Universidad Peruana Cayetano Heredia. Contacte al Comité Institucional de Ética si siente que no ha sido tratado justamente o si tiene alguna otra preocupación. La información del Comité Institucional de Ética es la siguiente:

Dr. Fernando Llanos Zavalaga
Presidente del Comité Institucional de la Universidad Peruana Cayetano Heredia, FWA00000525
Teléfono: (+511) 319-0000 anexo 2271
E-mail: duict@oficinas-upch.pe

El comité de ética está conformado por personas independientes de los investigadores, cuya función es vigilar que se respeten la dignidad y derecho de los participantes en el diseño y desarrollo de los modelos de investigación.

Página 3 de 4

Versión 3.0, Julio 13, 2010



Declaración del participante

El estudio descrito me ha sido explicado, y yo voluntariamente doy mi consentimiento para participar en este estudio. He tenido la oportunidad de hacer preguntas. Si tengo preguntas futuras acerca del estudio, éstas serán contestadas por uno de los investigadores listados arriba. Recibiré una copia de esta hoja de consentimiento.

Doy permiso a los investigadores para:

- Usar la información colectada en este estudio
- Usar los resultados de sus muestras colectadas

Firma de la encuestadora certificando que el participante ha dado consentimiento verbal:

_____ Nombre de la persona que obtiene el consentimiento	_____ Firma de la persona que obtiene el consentimiento	_____ Fecha
--	---	----------------

En caso de adultos que no pueden consentir por ellos mismos:

_____ Nombre del representante legal autorizado (RLA)	_____ Firma del representante legal autorizado (RLA)	_____ Fecha
---	--	----------------

Relación entre el RLA y el participante



APROBADO
F. APROBACIÓN: 03/09/2010
F. VENCIMIENTO: 01/09/2010

Anexo 2. Operacionalización de variables principales.

Variable	Definición		Valores posibles	Criterios de medición	Tipo de variable	Fuente
	Conceptual	Operacional				
Hipercolesterolemia	Cantidad elevada de colesterol total en la sangre.	Según los puntos de corte diagnóstico menores de los criterios del NCEP –ATP III , nivel sérico de colesterol total ≥ 200 mg/dL.	No = 0 Sí = 1	Catagórica dicotómica	Dependiente	Estudio CRONICAS
LDL-c elevado	Cantidad elevada de <i>LDL-c</i> en la sangre.	Según los puntos de corte diagnóstico menores de los criterios del NCEP –ATP III , nivel sérico de <i>LDL-c</i> ≥ 130 mg/dL.	No = 0 Sí = 1	Catagórica dicotómica	Dependiente	Estudio CRONICAS
HDL-c bajo	Cantidad elevada de <i>HDL-c</i> en la sangre.	Según los puntos de corte diagnóstico menores de los criterios del NCEP –ATP III , nivel sérico de <i>HDL-c</i> < 40 mg/dL en varones, y <i>HDL-c</i> < 50 mg/dL en mujeres.	No = 0 Sí = 1	Catagórica dicotómica	Dependiente	Estudio CRONICAS
Colesterol no HDL elevado	Cantidad elevada de colesterol no <i>HDL-c</i> en la sangre.	Según los puntos de corte diagnóstico menores de los criterios del NCEP –ATP III , nivel sérico de <i>colesterol no HDL-c</i> ≥ 160 mg/dL.	No = 0 Sí = 1	Catagórica dicotómica	Dependiente	Estudio CRONICAS
Hipertriglicéridemia	Cantidad elevada de triglicéridos en la sangre.	Según los criterios NCEP –ATP III , nivel sérico de triglicéridos ≥ 150 mg/dL.	No = 0 Sí = 1	Catagórica dicotómica	Dependiente	Estudio CRONICAS
Urbanización	Proceso de formación de ciudades	Definido por las características del sitio de estudio en el que el participante fue entrevistado,	Lima altamente-	Catagórica politómica	Independiente	Estudio CRONICAS

	densamente pobladas, construidas con edificios, carreteras e infraestructura de soporte.	tomando en cuenta el tamaño de población, la densidad poblacional, y las características del entorno anteriormente descritas. Estos fueron clasificados en <i>Lima altamente urbanizada</i> , <i>Puno urbano</i> , <i>Tumbes semi-urbano</i> , y <i>Puno rural</i> .	urbanizada = 0 Puno urbano = 1 Tumbes semi-urbano = 3 Puno rural = 4			
Altitud	Elevación sobre el nivel del mar	Altitud sobre el nivel del mar del sitio de estudio en el que el participante fue entrevistado: los participantes de Lima y Tumbes, ambos ubicados a nivel del mar, serán asignados al grupo <i>Baja altitud</i> ; y los de Puno rural y Puno urbano, ambos ubicados a 3,825 m.s.n.m., serán asignados al grupo <i>Altitud Elevada</i>	Baja altitud = 0 Altitud elevada = 1	Categórica dicotómica	Independiente	Estudio CRONICAS

Anexo 3. Operacionalización de covariables

Variable	Definición		Valores posibles	Criterios de medición	Tipo de variable	Fuente
	Conceptual	Operacional				
Sexo	Condición orgánica.	Registrado de acuerdo con lo observado por el entrevistador.	0 = Femenino 1 = Masculino	Catagórica Dicotómica	Covariable	Estudio CRONICAS
Edad	Tiempo de vida de una persona.	Diferencia entre la fecha de la entrevista en el enrolamiento y la fecha de nacimiento del participante. Categorizada según 35-44, 45-54, 55-64, y ≥ 65 años. Medido durante el reclutamiento.	0 = 35-44 1 = 45-54 2 = 55-64 3 = ≥ 65 años	Catagórica Politómica	Covariable	Estudio CRONICAS
Nivel educativo	Grado de Instrucción de un individuo obtenido a través de una institución educativa.	Autor reporte de número de años de educación. Categorizado en tres grupos: <7 años, 7 a 11 años, y ≥ 12 años. Medido durante el reclutamiento.	1 = <7 2 = 7-11 3 = ≥ 12 años	Catagórica Politómica	Covariable	Estudio CRONICAS
Nivel socioeconómico	Conjunto de factores sociales y económicos de un individuo.	Puntaje de índice de riqueza derivado un análisis de componentes principales de los bienes y propiedades del hogar. Dividido en terciles (inferior, medio, y superior). Medido durante el reclutamiento.	1 = Inferior 2 = Medio 3 = Superior	Catagórica Politómica	Covariable	Estudio CRONICAS
Migración	Movimiento que consiste en dejar el lugar de	Autorreporte de no haber vivido durante toda su vida en el sitio de estudio donde el participante fue	0 = No 1 = Sí	Catagórica Dicotómica	Covariable	Estudio CRONICAS

	residencia para establecerse en otro lugar.	entrevistado. No, si el participante reportó haber vivido en el sitio de estudio desde el nacimiento; Sí, si el participante reportó haber emigrado hacia el sitio de estudio. Medido durante el reclutamiento.				
Consumo diario de cigarrillos	Adicción al consumo de tabaco	Autorreporte de consumo de ≥ 1 cigarrillo por día. Medido durante el reclutamiento.	0 = No 1 = Sí	Catagórica Dicotómica	Covariable	Estudio CRONICAS
Consumo de alcohol de riesgo	Adicción al consumo de alcohol	Consumo de riesgo de alcohol según puntaje ≥ 8 en el Alcohol Use Disorder Identification Test (AUDIT) (78). Medido durante el reclutamiento.	0 = No 1 = Sí	Catagórica Dicotómica	Covariable	Estudio CRONICAS
Actividad física	Acción de realizar ejercicio físico.	Actividad física estimada por el puntaje total (dominios de actividad física relacionado al transporte y en el tiempo libre) según el cuestionario largo del International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) y categorizado en actividad física baja, y actividad física moderada/elevada (79). Medido durante el reclutamiento.	0 = Bajo 1 = Moderada / Elevada	Catagórica Dicotómica	Covariable	Estudio CRONICAS
Consumo de frutas y verduras	Hábito de consumir frutas y verduras.	Autoreporte de frecuencia y número de veces de consumo de frutas y verduras al día. Categorizado en < 5	0 = < 5 porciones/día 1 = ≥ 5 porciones/día	Catagórica Dicotómica	Covariable	Estudio CRONICAS

		porciones/día, y ≥ 5 porciones/día. Medido durante el reclutamiento (80).				
Obesidad según índice de masa corporal (IMC)	Exceso de peso corporal.	IMC (peso entre la talla elevada al cuadrado) categorizado en normal (IMC < 25 kg/m ²), sobrepeso (IMC 25–29.9 kg/m ²), y obesidad (IMC ≥ 30 kg/m ²). Medido durante el reclutamiento.	0 = Normal 1 = Sobrepeso 2 = Obesidad	Categórica Politómica	Covariable	Estudio CRONICAS
Hipertensión arterial	Elevación de la fuerza que ejerce la sangre sobre los vasos sanguíneos.	Presión arterial sistólica ≥ 140 mm Hg, o presión arterial diastólica ≥ 90 mm Hg, o autorreporte de diagnóstico médico de hipertensión arterial, o autorreporte de consumo de medicamentos antihipertensivos. Medido durante el reclutamiento (81).	0 = No 1 = Sí	Categórica Dicotómica	Covariable	Estudio CRONICAS
Diabetes	Elevación crónica de glucosa en sangre y alteración del metabolismo de lípidos, carbohidratos y proteínas.	Glucosa venosa en ayunas ≥ 126 mg/dL, o autorreporte de diagnóstico médico de diabetes, o autorreporte de consumo de medicación antidiabética específica. Medido durante el reclutamiento (82).	0 = No 1 = Sí	Categórica Politómica	Covariable	Estudio CRONICAS

Anexo 4. Criterios diagnósticos utilizados para definir los tipos de dislipidemia en el análisis principal y el de sensibilidad*

Análisis	Hipercolesterolemia	LDL-c elevado	HDL-c bajo	Colesterol no HDL elevado	Hipertrigliceridemia
ANÁLISIS PRINCIPAL					
<i>(1) Definición con puntos de corte diagnóstico menores</i>	CT \geq 200 mg/dL N = 1,311	LDL-c \geq 130 mg/dL N = 1,389	Varones: HDL-c <40 mg/dL Mujeres: HDL-c <50 mg/dL N = 842	Colesterol no HDL \geq 160 mg/dL N = 1,314	TG \geq 150 mg/dL N = 1,415
<i>(2) Definición con puntos de corte diagnóstico mayores</i>	CT \geq 240 mg/dL N = 2,113	LDL-c \geq 160 mg/dL N = 2,104	HDL-c <40 mg/dL N = 1,241	Colesterol no HDL \geq 190 mg/dL N = 1,988	TG \geq 200 mg/dL N = 1,938
ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD					
Análisis de sensibilidad I	CT \geq 200 mg/dL y consumo de hipolipemiantes N = 1,289	LDL-c \geq 130 mg/dL y consumo de hipolipemiantes N = 1,365	Varones: HDL-c <40 mg/dL y consumo de hipolipemiantes; Mujeres: HDL-c <50 mg/dL y consumo de hipolipemiantes N = 825	Colesterol no HDL \geq 160 mg/dL y consumo de hipolipemiantes N = 1,291	TG \geq 150 mg/dL y consumo de hipolipemiantes N = 1,389
Análisis de sensibilidad II	CT \geq 240 mg/dL y consumo de hipolipemiantes N = 2,077	LDL-c \geq 160 mg/dL y consumo de hipolipemiantes N = 2,067	HDL-c <40 mg/dL y consumo de hipolipemiantes N = 1,215	Colesterol no HDL \geq 190 mg/dL y consumo de hipolipemiantes N = 1,954	TG \geq 200 mg/dL y consumo de hipolipemiantes N = 1,901

* N = Tamaño de la submuestra en el análisis correspondiente. Por ejemplo, se analizaron datos de 1,311 participantes en la submuestra para analizar la incidencia de hipercolesterolemia en el análisis principal (1).

Abreviaturas: HDL-c = High-density lipoprotein cholesterol; LDL-c = Low-density lipoprotein cholesterol; CT = Colesterol total; TG = Triglicéridos.

Anexo 5A. Potencia estimada del análisis para evaluar urbanización y altitud con la incidencia de dislipidemia, análisis principal

(1) Definición con puntos de corte diagnóstico menores*	Hipercolesterolemia			LDL-c elevado			HDL-c bajo			Colesterol no HDL elevado			Hipertrigliceridemia		
	Incidencia (100 p-a)	Seguimiento (p-a)	Poder (%)	Incidencia (100 p-a)	Seguimiento (p-a)	Poder (%)	Incidencia (100 p-a)	Seguimiento (p-a)	Poder (%)	Incidencia (100 p-a)	Seguimiento (p-a)	Poder (%)	Incidencia (100 p-a)	Seguimiento (p-a)	Poder (%)
Urbanización															
Altamente urbanizado	19.1	1,075	Ref.	14.9	1,192	Ref.	6.5	698	Ref.	13.8	1,098	Ref.	20	1,093	Ref.
Urbano (+5)	24.1	424	57.8	19.9	478	69.9	11.5	273	71.1	18.8	429	68.1	25	414	55.7
Urbano (-5)	14.1	424	63.2	9.9	478	78.7	1.5	273	94.9	8.8	429	77.6	15	414	61.2
Semi-urbano (+5)	24.1	971	78.6	19.9	1,053	88.0	11.5	699	90.1	18.8	1,030	88.1	25	1,149	80.7
Semi-urbano (-5)	14.1	971	85.7	9.9	1,053	94.7	1.5	699	99.8	8.8	1,030	95.2	15	1,149	87.8
Rural (+5)	24.1	385	55.1	19.9	389	63.9	11.5	244	68.1	18.8	404	66.4	25	400	54.8
Rural (-5)	14.1	385	59.9	9.9	389	71.7	1.5	244	92.9	8.8	404	75.6	15	400	60.0
Altitud															
Baja altitud	21.0	2,046	Ref.	16.7	2,245	Ref.	7.8	1,397	Ref.	14	2,128	Ref.	20.6	2,242	Ref.
Altitud elevada (+5)	26.0	809	81.2	21.7	867	89.2	12.8	517	89.5	19	833	91.2	25.6	814	83.4
Altitud elevada (-5)	16.0	809	87.2	11.7	867	94.7	2.8	517	99.3	9	833	97.1	15.6	814	88.2
(2) Definición con puntos de corte diagnóstico mayores*	Hipercolesterolemia			LDL-c elevado			HDL-c bajo			Colesterol no HDL elevado			Hipertrigliceridemia		
	Incidencia (100 p-a)	Seguimiento (p-a)	Poder (%)	Incidencia (100 p-a)	Seguimiento (p-a)	Poder (%)	Incidencia (100 p-a)	Seguimiento (p-a)	Poder (%)	Incidencia (100 p-a)	Seguimiento (p-a)	Poder (%)	Incidencia (100 p-a)	Seguimiento (p-a)	Poder (%)
Urbanización															
Altamente urbanizado	7.7	1,868	Ref.	6.1	1,911	Ref.	6.7	1,080	Ref.	6.6	1,779	Ref.	11.9	1,648	Ref.
Urbano (+5)	12.7	724	96.7	11.1	738	98.5	11.7	412	86.4	11.6	677	98.7	16.9	631	87.3
Urbano (-5)	2.7	724	99.9	1.1	738	100.0	1.7	412	99.3	1.6	677	99.9	6.9	631	95.2
Semi-urbano (+5)	12.7	1,842	99.9	11.1	1,810	99.9	11.7	1,046	98.0	11.6	1,700	92.1	16.9	1,667	98.5
Semi-urbano (-5)	2.7	1,842	100.0	1.1	1,810	100.0	1.7	1,046	99.9	1.6	1,700	100.0	6.9	1,667	99.8
Rural (+5)	12.7	541	92.8	11.1	535	95.8	11.7	346	82.3	11.6	527	99.9	16.9	499	81.6
Rural (-5)	2.7	541	99.8	1.1	535	100.0	1.7	346	98.4	1.6	527	93.4	6.9	499	91.1
Altitud															
Baja altitud	7.9	3,710	Ref.	6.8	3,722	Ref.	6.6	2,126	Ref.	7.4	3,479	Ref.	11.2	3,316	Ref.
Altitud elevada (+5)	12.9	1,265	99.8	11.8	1,272	99.9	11.6	758	94.9	12.4	1,204	61.8	16.2	1,131	98.9
Altitud elevada (-5)	2.9	1,265	100.0	1.8	1,272	100.0	1.6	758	100.0	2.4	1,204	99.7	6.2	1,131	99.9

* Poder estimado en STATA v16.0 considerando un IC 95%, tiempo de seguimiento observado por sitio de estudio, la incidencia observada de la categoría de referencia comparado con una incidencia esperada por encima (+) de 5 o por debajo (-) de 5 casos por 100 p-a.

Cuando los estimados de poder fueron "≥80%", "≥60% y <80%", o "<60%" las celdas se mostraron de color verde, amarillo, o rojo, respectivamente.

Abreviaturas: HDL-c = High-density lipoprotein cholesterol; LDL-c = Low-density lipoprotein cholesterol; p-a = Personas-año; Ref. = Referencia.

Anexo 5B. Potencia estimada del análisis para evaluar urbanización y altitud con la incidencia de dislipidemia, análisis de sensibilidad

Análisis de sensibilidad I* (puntos de corte diagnóstico menores + consumo de hipolipemiantes)	Hipercolesterolemia			LDL-c elevado			HDL-c bajo			Colesterol no HDL elevado			Hipertrigliceridemia		
	Incidencia (100 p-a)	Seguimiento (p-a)	Poder (%)	Incidencia (100 p-a)	Seguimiento (p-a)	Poder (%)	Incidencia (100 p-a)	Seguimiento (p-a)	Poder (%)	Incidencia (100 p-a)	Seguimiento (p-a)	Poder (%)	Incidencia (100 p-a)	Seguimiento (p-a)	Poder (%)
Urbanización															
Altamente urbanizado	19.2	1,053	Ref.	15.7	1,162	Ref.	7.7	676	Ref.	13.5	1,077	Ref.	20.9	1,068	Ref.
Urbano (+5)	24.2	416	57.0	20.7	467	67.1	12.7	265	66.4	18.5	419	66.8	25.9	404	54.1
Urbano (-5)	14.2	416	62.0	10.7	467	75.7	2.7	265	85.5	8.5	419	78.5	15.9	404	57.9
Semi-urbano (+5)	24.2	939	77.6	20.7	1,012	85.5	12.7	665	86.5	18.5	991	86.8	25.9	1,098	78.8
Semi-urbano (-5)	14.2	939	84.5	10.7	1,012	93.0	2.7	665	98.4	8.5	991	95.5	15.9	1,098	84.9
Rural (+5)	24.2	385	54.9	20.7	389	61.8	12.7	244	64.3	18.5	404	65.7	25.9	400	53.8
Rural (-5)	14.2	385	59.3	10.7	389	69.4	2.7	244	82.9	8.5	404	77.3	15.9	400	57.6
Altitud															
Baja altitud	21.7	1,991	Ref.	18.2	2,174	Ref.	10.4	1,341	Ref.	14.9	2,069	Ref.	22.7	2,167	Ref.
Altitud elevada (+5)	26.7	801	80.2	23.2	857	86.6	15.4	509	82.8	19.9	823	88.7	27.7	804	80.7
Altitud elevada (-5)	16.7	801	85.5	13.2	857	92.6	5.4	509	94.4	9.9	823	96.2	17.7	804	84.7
Análisis de sensibilidad II* (puntos de corte diagnóstico mayores + consumo de hipolipemiantes)	Hipercolesterolemia			LDL-c elevado			HDL-c bajo			Colesterol no HDL elevado			Hipertrigliceridemia		
	Incidencia (100 p-a)	Seguimiento (p-a)	Poder (%)	Incidencia (100 p-a)	Seguimiento (p-a)	Poder (%)	Incidencia (100 p-a)	Seguimiento (p-a)	Poder (%)	Incidencia (100 p-a)	Seguimiento (p-a)	Poder (%)	Incidencia (100 p-a)	Seguimiento (p-a)	Poder (%)
Urbanización															
Altamente urbanizado	9.7	1,815	Ref.	8.2	1,857	Ref.	8.1	1049	Ref.	8.9	1,727	Ref.	13.6	1,605	Ref.
Urbano (+5)	14.7	705	93.0	13.2	717	95.8	13.1	399	81.0	13.9	658	93.4	18.6	616	83.5
Urbano (-5)	4.7	705	99.4	3.2	717	99.9	3.1	399	95.8	3.9	658	99.5	8.6	616	91.2
Semi-urbano (+5)	14.7	1,763	99.5	13.2	1,730	99.8	13.1	982	95.8	13.9	1,628	99.6	18.6	1,579	93.4
Semi-urbano (-5)	4.7	1,763	99.9	3.2	1,730	100.0	3.1	982	99.8	3.9	1,628	100.0	8.6	1,579	97.9
Rural (+5)	14.7	541	88.0	13.2	535	91.5	13.1	346	77.2	13.9	527	89.5	18.6	499	72.9
Rural (-5)	4.7	541	97.9	3.2	535	99.5	3.1	346	93.5	3.9	527	98.6	8.6	499	82.1
Altitud															
Baja altitud	10.7	3,577	Ref.	9.6	3,588	Ref.	10.1	2031	Ref.	10.2	3,355	Ref.	14.2	3,184	Ref.
Altitud elevada (+5)	15.7	1,246	99.4	14.6	1,252	99.6	15.1	745	93.9	15.2	1,185	99.4	19.2	1,115	97.3
Altitud elevada (-5)	5.7	1,246	99.9	4.6	1,252	100.0	5.1	745	99.5	5.2	1,185	99.9	9.2	1,115	99.4

* Poder estimado en STATA v16.0 considerando un IC 95%, tiempo de seguimiento observado por sitio de estudio, la incidencia observada de la categoría de referencia comparado con una incidencia esperada por encima (+) de 5 o por debajo (-) de 5 casos por 100 p-a.
Cuando los estimados de poder fueron " $\geq 80\%$ ", " $\geq 60\%$ y $< 80\%$ ", o " $< 60\%$ " las celdas se mostraron de color **verde**, **amarillo**, o **rojo**, respectivamente.
Abreviaturas: HDL-c = High-density lipoprotein cholesterol; LDL-c = Low-density lipoprotein cholesterol; p-a = Personas-año; Ref. = Referencia

Anexo 6. Aprobación ética del estudio primario (estudio CRONICAS)



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA


Vicerrectorado de Investigación
Dirección Universitaria de Investigación,
Ciencia y Tecnología - DUICT

CONSTANCIA

La que suscribe, Miembro del Comité Institucional de Ética (CIE) de la Universidad Peruana Cayetano Heredia certifica que el **Proyecto de Investigación versión 0.2 de fecha 25 de noviembre de 2009** titulado: **Variación geográfica de los factores de riesgo cardiovascular y de progresión de enfermedad en el Perú**, código de inscripción 55569, presentado por el Investigador principal **Dr. Jaime Miranda**, ha sido revisado y **APROBADO** en sesión del CIE de fecha 01 de diciembre de 2009. No habiéndose encontrado objeciones de acuerdo a los estándares propuestos por la Universidad.

Esta aprobación tendrá vigencia hasta el **01 de diciembre del 2010**. Los trámites para su renovación deberán iniciarse por lo menos 30 días previos a su vencimiento.

Lima, 04 de diciembre de 2009


Dra. Angélica Terashima
Miembro
Comité Institucional de Ética



Legatura

Anexo 7. Aprobación ética del presente estudio de tesis



VICERRECTORADO
DE INVESTIGACIÓN

CONSTANCIA 222 - 20 - 22

El Presidente del Comité Institucional de Ética en Investigación (CIEI) de la Universidad Peruana Cayetano Heredia hace constar que el proyecto de investigación señalado a continuación fue **APROBADO** por el Comité Institucional de Ética en Investigación, bajo la categoría de revisión **EXENTO**. La aprobación será informada en la sesión más próxima del comité.

Título del Proyecto : **Evaluando la influencia de diferentes niveles de urbanización y altitud en la incidencia de dislipidemia: cohorte crónicas.**

Código de inscripción : **104878**

Investigador principal : **Mendoza Quispe, Daniel Enrique.**

La aprobación incluyó los documentos finales descritos a continuación:

1. Protocolo de investigación, versión recibida en fecha 18 de mayo del 2022.

La **APROBACIÓN** considera el cumplimiento de los estándares de la Universidad, los lineamientos Científicos y éticos, el balance riesgo/beneficio, la calificación del equipo investigador y la confidencialidad de los datos, entre otros.

Cualquier enmienda, desviaciones, eventualidad deberá ser reportada de acuerdo a los plazos y normas establecidas. La categoría de **EXENTO** es otorgado al proyecto por un periodo de cinco años en tanto la categoría se mantenga y no existan cambios o desviaciones al protocolo original. El investigador está exonerado de presentar un reporte del progreso del estudio por el periodo arriba descrito y sólo alcanzará un informe final al término de éste. La aprobación tiene vigencia desde la emisión del presente documento hasta el **18 de mayo del 2027**.

Si aplica, los trámites para su renovación deberán iniciarse por lo menos 30 días previos a su vencimiento.

Lima, **19 de mayo del 2022.**


Dr. Luis Arturo Pedro Saona Ugarte
Presidente
Comité Institucional de Ética en Investigación

/chs

Anexo 8A. Pérdidas durante las visitas basales y de seguimiento por nivel de urbanización y altitud.

Muestra total	Pérdidas durante visita basal				Con perfil lipídico basal		
	Sin perfil lipídico basal						
NIVEL DE URBANIZACION				%	n	%	
Lima altamente urbanizada			74	6.7	1031	93.3	
Puno urbano			247	32.3	517	67.7	
Tumbes semi-urbana			1	0.1	1031	99.9	
Puno rural			158	22.6	542	77.4	
NIVEL DE ALTITUD							
Baja altitud			75	3.5	2062	96.5	
Altitud elevada			405	27.7	1059	72.3	
TOTAL			480	13.3	3121	86.7	
Submuestra para evaluar hipercolesterolemia	Pérdidas durante el seguimiento				Analizados (d)		
	Fallecidos (a)	No recontactados (b)	Sin perfil lipídico al seguimiento (c)	Total (a+b+c)			
NIVEL DE URBANIZACION	n	n	n	n	%	n	%
Lima altamente urbanizada	11	41	16	68	12.8	464	87.2
Puno urbano	6	51	8	65	24.4	201	75.6
Tumbes semi-urbana	0	45	18	63	12.8	428	87.2
Puno rural	12	81	57	150	40.8	218	59.2
NIVEL DE ALTITUD							
Baja altitud	11	86	34	131	12.8	892	87.2
Altitud elevada	18	132	65	215	33.9	419	66.1
TOTAL	29	218	99	346	20.9	1311	79.1
Submuestra para evaluar LDL-c elevado	Pérdidas durante el seguimiento				Analizados (d)		
	Fallecidos (a)	No recontactados (b)	Sin perfil lipídico al seguimiento (c)	Total (a+b+c)			
NIVEL DE URBANIZACION	n	n	n	n	%	n	%
Lima altamente urbanizada	10	48	16	74	12.9	501	87.1
Puno urbano	6	57	9	72	25.0	216	75.0
Tumbes semi-urbana	0	52	19	71	13.5	453	86.5
Puno rural	12	81	63	156	41.6	219	58.4
NIVEL DE ALTITUD							
Baja altitud	10	100	35	145	13.2	954	86.8
Altitud elevada	18	138	72	228	34.4	435	65.6
TOTAL	28	238	107	373	21.2	1389	78.8

Anexo 8B. Pérdidas durante las visitas basales y de seguimiento por nivel de urbanización y altitud (continuación).

Submuestra para evaluar HDL-c bajo	Pérdidas durante el seguimiento				Analizados (d)		
	Fallecidos (a)	No recontactados (b)	Sin perfil lipídico al seguimiento (c)	Total (a+b+c)	n	%	
NIVEL DE URBANIZACION	n	n	n	n	%	n	%
Lima altamente urbanizada	3	31	11	45	13.8	281	86.2
Puno urbano	2	33	7	42	24.7	128	75.3
Tumbes semi-urbana	1	28	18	47	14.2	285	85.8
Puno rural	10	45	32	87	37.0	148	63.0
NIVEL DE ALTITUD							
Baja altitud	4	59	29	92	14.0	566	86.0
Altitud elevada	12	78	39	129	31.9	276	68.1
TOTAL	16	137	68	221	20.8	842	79.2
Submuestra para evaluar colesterol no HDL elevado	Pérdidas durante el seguimiento				Analizados (d)		
	Fallecidos (a)	No recontactados (b)	Sin perfil lipídico al seguimiento (c)	Total (a+b+c)	n	%	
NIVEL DE URBANIZACION	n	n	n	n	%	n	%
Lima altamente urbanizada	11	46	16	73	13.7	459	86.3
Puno urbano	5	51	9	65	24.8	197	75.2
Tumbes semi-urbana	0	47	22	69	13.8	431	86.2
Puno rural	14	83	62	159	41.2	227	58.8
NIVEL DE ALTITUD							
Baja altitud	11	93	38	142	13.8	890	86.2
Altitud elevada	19	134	71	224	34.6	424	65.4
TOTAL	30	227	109	366	21.8	1314	78.2
Submuestra para evaluar hipertrigliceridemia	Pérdidas durante el seguimiento				Analizados (d)		
	Fallecidos (a)	No recontactados (b)	Sin perfil lipídico al seguimiento (c)	Total (a+b+c)	n	%	
NIVEL DE URBANIZACION	n	n	n	n	%	n	%
Lima altamente urbanizada	10	49	17	76	13.8	474	86.2
Puno urbano	5	48	9	62	23.1	206	76.9
Tumbes semi-urbana	1	52	24	77	13.3	502	86.7
Puno rural	15	83	57	155	39.9	233	60.1
NIVEL DE ALTITUD							
Baja altitud	11	101	41	153	13.6	976	86.4
Altitud elevada	20	131	66	217	33.1	439	66.9
TOTAL	31	232	107	370	20.7	1415	79.3

Anexo 9A. Muestra total, características basales por sitio de estudio

Características	Nivel de urbanización				valor-p [†]	Nivel de altitud		valor-p [†]
	Lima altamente urbanizada N=1,031 (%)	Puno urbano N=517 (%)	Tumbes semi-urbana N=1,031 (%)	Puno rural N=542 (%)		Baja altitud N=2,062 (%)	Altitud elevada N=1,059 (%)	
Sexo				**	0.874			0.794
Femenino	534 (33.4)	263 (16.5)	519 (32.5)	282 (17.6)		1,053 (65.9)	545 (34.1)	
Masculino	497 (32.7)	254 (16.7)	512 (33.7)	258 (17.0)		1,009 (66.3)	512 (33.7)	
Edad (años)				**	0.947			0.915
35-44	247 (32.5)	128 (16.8)	261 (34.3)	124 (16.3)		508 (66.8)	252 (33.2)	
45-54	279 (35.0)	129 (16.2)	251 (31.5)	138 (17.3)		530 (66.5)	267 (33.5)	
55-64	260 (32.9)	133 (16.8)	261 (33.0)	137 (17.3)		521 (65.9)	270 (34.1)	
≥65	245 (31.8)	127 (16.5)	258 (33.5)	141 (18.3)		503 (65.2)	268 (34.8)	
Años de educación	*		*		<0.001			<0.001
<7	441 (30.8)	76 (5.3)	573 (40.0)	341 (23.8)		1,014 (70.9)	417 (29.1)	
7-11	409 (39.8)	141 (13.7)	312 (30.4)	165 (16.1)		721 (70.2)	306 (29.8)	
≥12	180 (27.2)	300 (45.4)	145 (21.9)	36 (5.4)		325 (49.2)	336 (50.8)	
Nivel socioeconómico					<0.001			<0.001
Inferior	124 (12.8)	120 (12.3)	340 (35.0)	388 (39.9)		464 (47.7)	508 (52.3)	
Medio	381 (35.5)	134 (12.5)	418 (38.9)	141 (13.1)		799 (74.4)	275 (25.6)	
Superior	526 (48.9)	263 (24.5)	273 (25.4)	13 (1.2)		799 (74.3)	276 (25.7)	
Migración					<0.001			<0.001
No	183 (10.7)	340 (19.8)	670 (39.1)	521 (30.4)		853 (49.8)	861 (50.2)	
Sí	848 (60.3)	177 (12.6)	361 (25.7)	21 (1.5)		1,209 (85.9)	198 (14.1)	
Tabaquismo diario					<0.001			<0.001
No	998 (33.0)	506 (16.8)	975 (32.3)	541 (17.9)		1,973 (65.3)	1,047 (34.7)	
Sí	33 (32.7)	11 (10.9)	56 (55.4)	1 (1.0)		89 (88.1)	12 (11.9)	
Consumo de alcohol de riesgo					<0.001			<0.001
No	908 (33.7)	420 (15.6)	919 (34.1)	448 (16.6)		1,827 (67.8)	868 (32.2)	
Sí	123 (28.9)	97 (22.8)	112 (26.3)	94 (22.1)		235 (55.2)	191 (44.8)	
Actividad física	*	**		*	<0.001			<0.001
Baja	197 (19.6)	112 (11.1)	559 (55.5)	139 (13.8)		756 (75.1)	251 (24.9)	
Moderada/Alta	833 (39.5)	403 (19.1)	472 (22.4)	402 (19.1)		1,305 (61.8)	805 (38.2)	
Índice de masa corporal		***		*	<0.001			<0.001
Normal	238 (26.1)	124 (13.6)	255 (27.9)	296 (32.4)		493 (54.0)	420 (46.0)	
Sobrepeso	466 (34.1)	258 (18.9)	450 (32.9)	192 (14.1)		916 (67.1)	450 (32.9)	
Obesidad	327 (39.0)	132 (15.8)	326 (38.9)	53 (6.3)		653 (77.9)	185 (22.1)	
Hipertensión		***		*	<0.001			<0.001
No	749 (32.4)	401 (17.4)	704 (30.5)	456 (19.7)		1,453 (62.9)	857 (37.1)	
Sí	282 (34.9)	113 (14.0)	327 (40.5)	85 (10.5)		609 (75.5)	198 (24.5)	
Diabetes					<0.001			0.001
No	951 (33.2)	475 (16.6)	915 (32.0)	521 (18.2)		1,866 (65.2)	996 (34.8)	
Sí	80 (30.9)	42 (16.2)	116 (44.8)	21 (8.1)		196 (75.7)	63 (24.3)	

* Los datos pueden no sumar el N debido a 1 (*), 2 (**), o 3 (***) valores perdidos.

† Test de chi-cuadrado.

Anexo 9B. Submuestra para evaluar hipercolesterolemia, características basales por sitio de estudio

Características	Nivel de urbanización				Valor-p [†]	Nivel de altitud		Valor-p [†]
	Lima altamente urbanizada N=464 (%)	Puno urbano N=201 (%)	Tumbes semi-urbana N=428 (%)	Puno rural N=218 (%)		Baja altitud N=892 (%)	Altitud elevada N=419 (%)	
Sexo				*	0.626			0.750
Femenino	223 (36.6)	92 (15.1)	189 (31.0)	105 (17.2)		412 (67.7)	197 (32.3)	
Masculino	241 (34.4)	109 (15.5)	239 (34.1)	112 (16.0)		480 (68.5)	221 (31.5)	
Edad (años)					0.689			0.400
35-44	129 (34.3)	58 (15.4)	132 (35.1)	57 (15.2)		261 (69.4)	115 (30.6)	
45-54	131 (39.9)	45 (13.7)	101 (30.8)	51 (15.5)		232 (70.7)	96 (29.3)	
55-64	98 (32.3)	50 (16.5)	100 (33.0)	55 (18.2)		198 (65.3)	105 (34.7)	
≥65	106 (34.9)	48 (15.8)	95 (31.3)	55 (18.1)		201 (66.1)	103 (33.9)	
Años de educación			*		<0.001			<0.001
<7	201 (34.5)	25 (4.3)	229 (39.3)	128 (22.0)		430 (73.8)	153 (26.2)	
7-11	173 (40.2)	50 (11.6)	138 (32.1)	69 (16.0)		311 (72.3)	119 (27.7)	
≥12	90 (30.3)	126 (42.4)	60 (20.2)	21 (7.1)		150 (50.5)	147 (49.5)	
Nivel socioeconómico					<0.001			<0.001
Inferior	66 (15.9)	48 (11.6)	142 (34.2)	159 (38.3)		208 (50.1)	207 (49.9)	
Medio	170 (37.4)	51 (11.2)	177 (38.9)	57 (12.5)		347 (76.3)	108 (23.7)	
Superior	228 (51.7)	102 (23.1)	109 (24.7)	2 (0.5)		337 (76.4)	104 (23.6)	
Migración					<0.001			<0.001
No	77 (11.2)	139 (20.3)	262 (38.2)	208 (30.3)		339 (49.4)	347 (50.6)	
Sí	387 (61.9)	62 (9.9)	166 (26.6)	10 (1.6)		553 (88.5)	72 (11.5)	
Tabaquismo diario					<0.001			<0.001
No	446 (35.4)	198 (15.7)	400 (31.7)	217 (17.2)		846 (67.1)	415 (32.9)	
Sí	18 (36.0)	3 (6.0)	28 (56.0)	1 (2.0)		46 (92.0)	4 (8.0)	
Consumo de alcohol de riesgo					0.112			0.033
No	401 (35.6)	163 (14.5)	377 (33.5)	184 (16.4)		778 (69.2)	347 (30.8)	
Sí	63 (33.9)	38 (20.4)	51 (27.4)	34 (18.3)		114 (61.3)	72 (38.7)	
Actividad física	*				<0.001			<0.001
Baja	78 (20.2)	40 (10.3)	217 (56.1)	52 (13.4)		295 (76.2)	92 (23.8)	
Moderada/Alta	385 (41.7)	161 (17.4)	211 (22.9)	166 (18.0)		596 (64.6)	327 (35.4)	
Índice de masa corporal					<0.001			<0.001
Normal	134 (31.5)	50 (11.8)	114 (26.8)	127 (29.9)		248 (58.4)	177 (41.6)	
Sobrepeso	207 (36.0)	106 (18.4)	188 (32.7)	74 (12.9)		395 (68.7)	180 (31.3)	
Obesidad	123 (39.5)	45 (14.5)	126 (40.5)	17 (5.5)		249 (80.1)	62 (19.9)	
Hipertensión					0.001			<0.001
No	362 (35.3)	169 (16.5)	310 (30.2)	184 (18.0)		672 (65.6)	353 (34.4)	
Sí	102 (35.7)	32 (11.2)	118 (41.3)	34 (11.9)		220 (76.9)	66 (23.1)	
Diabetes					0.036			0.008
No	431 (35.2)	191 (15.6)	390 (31.9)	211 (17.3)		821 (67.1)	402 (32.9)	
Sí	33 (37.5)	10 (11.4)	38 (43.2)	7 (8.0)		71 (80.7)	17 (19.3)	

* Los datos pueden no sumar el N debido a 1 (*) valor perdido.

† Test de chi-cuadrado.

Anexo 9C. Submuestra para evaluar LDL-c elevado, características basales por sitio de estudio

Características	Nivel de urbanización				Valor-p [†]	Nivel de altitud		Valor-p [†]
	Lima altamente urbanizada N=501 (%)	Puno urbano N=216 (%)	Tumbes semi-urbana N=453 (%)	Puno rural N=219 (%)		Baja altitud N=954 (%)	Altitud elevada N=435 (%)	
Sexo				*	0.457			0.954
Femenino	253 (37.8)	100 (14.9)	208 (31.0)	109 (16.3)		461 (68.8)	209 (31.2)	
Masculino	248 (34.5)	116 (16.2)	245 (34.1)	109 (15.2)		493 (68.7)	225 (31.3)	
Edad (años)					0.954			0.595
35-44	136 (35.7)	56 (14.7)	131 (34.4)	58 (15.2)		267 (70.1)	114 (29.9)	
45-54	135 (38.7)	53 (15.2)	111 (31.8)	50 (14.3)		246 (70.5)	103 (29.5)	
55-64	116 (34.7)	57 (17.1)	106 (31.7)	55 (16.5)		222 (66.5)	112 (33.5)	
≥65	114 (35.1)	50 (15.4)	105 (32.3)	56 (17.2)		219 (67.4)	106 (32.6)	
Años de educación	*		*		<0.001			<0.001
<7	211 (34.6)	30 (4.9)	238 (39.1)	130 (21.3)		449 (73.7)	160 (26.3)	
7-11	195 (42.3)	54 (11.7)	144 (31.2)	68 (14.8)		339 (73.5)	122 (26.5)	
≥12	94 (29.7)	132 (41.6)	70 (22.1)	21 (6.6)		164 (51.7)	153 (48.3)	
Nivel socioeconómico					<0.001			<0.001
Inferior	68 (15.5)	56 (12.8)	154 (35.2)	160 (36.5)		222 (50.7)	216 (49.3)	
Medio	181 (38.3)	54 (11.4)	180 (38.1)	57 (12.1)		361 (76.5)	111 (23.5)	
Superior	252 (52.6)	106 (22.1)	119 (24.8)	2 (0.4)		371 (77.5)	108 (22.5)	
Migración					<0.001			<0.001
No	88 (11.8)	151 (20.3)	295 (39.7)	209 (28.1)		383 (51.5)	360 (48.5)	
Sí	413 (63.9)	65 (10.1)	158 (24.5)	10 (1.5)		571 (88.4)	75 (11.6)	
Tabaquismo diario					0.001			0.001
No	484 (36.1)	212 (15.8)	425 (31.7)	218 (16.3)		909 (67.9)	430 (32.1)	
Sí	17 (34.0)	4 (8.0)	28 (56.0)	1 (2.0)		45 (90.0)	5 (10.0)	
Consumo de alcohol de riesgo					0.051			0.032
No	430 (36.4)	171 (14.5)	395 (33.4)	186 (15.7)		825 (69.8)	357 (30.2)	
Sí	71 (34.3)	45 (21.7)	58 (28.0)	33 (15.9)		129 (62.3)	78 (37.7)	
Actividad física	*				<0.001			<0.001
Bajo	88 (20.8)	46 (10.9)	234 (55.3)	55 (13.0)		322 (76.1)	101 (23.9)	
Moderado/Alto	412 (42.7)	170 (17.6)	219 (22.7)	164 (17.0)		631 (65.4)	334 (34.6)	
Índice de masa corporal					<0.001			<0.001
Normal	139 (31.0)	58 (12.9)	127 (28.3)	125 (27.8)		266 (59.2)	183 (40.8)	
Sobrepeso	227 (37.5)	113 (18.6)	191 (31.5)	75 (12.4)		418 (69.0)	188 (31.0)	
Obesidad	135 (40.4)	45 (13.5)	135 (40.4)	19 (5.7)		270 (80.8)	64 (19.2)	
Hipertensión					<0.001			<0.001
No	394 (36.9)	174 (16.3)	314 (29.4)	186 (17.4)		708 (66.3)	360 (33.7)	
Sí	107 (33.3)	42 (13.1)	139 (43.3)	33 (10.3)		246 (76.6)	75 (23.4)	
Diabetes					<0.001			<0.001
No	463 (36.2)	205 (16.0)	398 (31.1)	212 (16.6)		861 (67.4)	417 (32.6)	
Sí	38 (34.2)	11 (9.9)	55 (49.5)	7 (6.3)		93 (83.8)	18 (16.2)	

* Los datos pueden no sumar el N debido a 1 (*) valor perdido.

† Test de chi-cuadrado.

Abreviaturas: LDL-c = Low-density lipoprotein cholesterol.

Anexo 9D. Submuestra para evaluar HDL-c bajo, características basales por sitio de estudio

Características	Nivel de urbanización				Valor-p [†]	Nivel de altitud		Valor-p [†]
	Lima altamente urbanizada N=281 (%)	Puno urbano N=128 (%)	Tumbes semi-urbana N=285 (%)	Puno rural N=148 (%)		Baja altitud N=566 (%)	Altitud elevada N=276 (%)	
Sex				*	0.486			0.917
Femenino	113 (35.4)	53 (16.6)	101 (31.7)	52 (16.3)		214 (67.1)	105 (32.9)	
Masculino	168 (32.2)	75 (14.4)	184 (35.2)	95 (18.2)		352 (67.4)	170 (32.6)	
Edad (años)					0.206			0.403
35-44	52 (30.4)	27 (15.8)	67 (39.2)	25 (14.6)		119 (69.6)	52 (30.4)	
45-54	81 (37.9)	34 (15.9)	55 (25.7)	44 (20.6)		136 (63.6)	78 (36.4)	
55-64	74 (32.9)	37 (16.4)	74 (32.9)	40 (17.8)		148 (65.8)	77 (34.2)	
≥65	74 (31.9)	30 (12.9)	89 (38.4)	39 (16.8)		163 (70.3)	69 (29.7)	
Años de educación	*				<0.001			<0.001
<7	107 (28.9)	14 (3.8)	165 (44.6)	84 (22.7)		272 (73.5)	98 (26.5)	
7-11	129 (42.9)	36 (12.0)	87 (28.9)	49 (16.3)		216 (71.8)	85 (28.2)	
≥12	44 (25.9)	78 (45.9)	33 (19.4)	15 (8.8)		77 (45.3)	93 (54.7)	
Nivel socioeconómico					<0.001			<0.001
Inferior	24 (9.1)	28 (10.6)	111 (41.9)	102 (38.5)		135 (50.9)	130 (16.3)	
Medio	104 (36.0)	35 (12.1)	109 (37.7)	41 (14.2)		213 (73.7)	76 (18.2)	
Superior	153 (53.1)	65 (22.6)	65 (22.6)	5 (1.7)		218 (75.7)	70 (16.3)	
Migración					<0.001			<0.001
No	61 (12.3)	86 (17.4)	205 (41.5)	142 (28.7)		266 (53.8)	228 (46.2)	
Sí	220 (63.2)	42 (12.1)	80 (23.0)	6 (1.7)		300 (86.2)	48 (13.8)	
Tabaquismo diario					0.004			0.003
No	269 (33.5)	125 (15.5)	263 (32.7)	147 (18.3)		532 (66.2)	272 (33.8)	
Sí	12 (31.6)	3 (7.9)	22 (57.9)	1 (2.6)		34 (89.5)	4 (10.5)	
Consumo de alcohol de riesgo					0.342			0.096
No	229 (33.5)	99 (14.5)	239 (35.0)	116 (17.0)		468 (68.5)	215 (31.5)	
Sí	52 (32.7)	29 (18.2)	46 (28.9)	32 (20.1)		98 (61.6)	61 (38.4)	
Actividad física	*				<0.001			<0.001
Baja	57 (21.9)	18 (6.9)	149 (57.3)	36 (13.8)		206 (79.2)	54 (20.8)	
Moderada/Alta	223 (38.4)	110 (18.9)	136 (23.4)	112 (19.3)		359 (61.8)	22 (38.2)	
Índice de masa corporal					<0.001			<0.001
Normal	108 (29.0)	48 (12.9)	117 (31.4)	100 (26.8)		225 (60.3)	148 (39.7)	
Sobrepeso	123 (36.5)	61 (18.1)	111 (32.9)	42 (12.5)		234 (69.4)	103 (30.6)	
Obesidad	50 (37.9)	19 (14.4)	57 (43.2)	6 (4.5)		107 (81.1)	25 (18.9)	
Hipertensión					<0.001			<0.001
No	208 (32.4)	104 (16.2)	199 (31.0)	130 (20.3)		407 (63.5)	234 (36.5)	
Sí	73 (36.3)	24 (11.9)	86 (42.8)	18 (9.0)		159 (79.1)	42 (20.9)	
Diabetes					0.237			0.231
No	264 (33.5)	119 (15.1)	261 (33.2)	143 (18.2)		525 (66.7)	262 (33.3)	
Sí	17 (30.9)	9 (16.4)	24 (43.6)	5 (9.1)		41 (74.5)	14 (25.5)	

* Los datos pueden no sumar el N debido a 1 (*) valor perdido.

† Test de chi-cuadrado.

Abreviaturas: HDL-c = High-density lipoprotein cholesterol.

Anexo 9E. Submuestra para evaluar el colesterol no HDL elevado, características basales por sitio de estudio

Características	Nivel de urbanización				Valor-p [†]	Nivel de altitud		Valor-p [†]
	Lima altamente urbanizada N=459 (%)	Puno urbano N=197 (%)	Tumbes semi-urbana N=431 (%)	Puno rural N=227 (%)		Baja altitud N=890 (%)	Altitud elevada N=424 (%)	
Sexo				*	0.519			0.919
Femenino	235 (36.8)	95 (14.9)	199 (31.1)	110 (17.2)		434 (67.9)	205 (32.1)	
Masculino	224 (33.2)	102 (15.1)	232 (34.4)	116 (17.2)		456 (67.7)	218 (32.3)	
Edad (años)					0.550			0.334
35-44	126 (34.1)	55 (14.9)	131 (35.5)	57 (15.4)		257 (69.6)	112 (30.4)	
45-54	131 (39.3)	43 (12.9)	102 (30.6)	57 (17.1)		233 (70.0)	100 (30.0)	
55-64	90 (30.8)	49 (16.8)	97 (33.2)	56 (19.2)		187 (64.0)	105 (36.0)	
≥65	112 (35.0)	50 (15.6)	101 (31.6)	57 (17.8)		213 (66.6)	107 (33.4)	
Años de educación	*		*		<0.001			<0.001
<7	204 (34.3)	26 (4.4)	231 (38.8)	134 (22.5)		435 (73.1)	160 (26.9)	
7-11	170 (39.4)	51 (11.8)	142 (32.9)	69 (16.0)		312 (72.2)	120 (27.8)	
≥12	84 (29.5)	120 (42.1)	57 (20.0)	24 (8.4)		141 (49.5)	144 (50.5)	
Nivel socioeconómico					<0.001			<0.001
Inferior	66 (15.2)	51 (11.8)	152 (35.0)	165 (38.0)		218 (50.2)	216 (49.8)	
Medio	168 (37.4)	49 (10.9)	172 (38.3)	60 (13.4)		340 (75.7)	109 (24.3)	
Superior	225 (52.2)	97 (22.5)	107 (24.8)	2 (0.5)		332 (77.0)	99 (23.0)	
Migración					<0.001			<0.001
No	80 (11.3)	137 (19.4)	274 (38.8)	215 (30.5)		354 (50.1)	352 (49.9)	
Sí	379 (62.3)	60 (9.9)	157 (25.8)	12 (2.0)		536 (88.2)	72 (11.8)	
Tabaquismo diario					0.002			0.002
No	442 (35.0)	192 (15.2)	404 (32.0)	226 (17.9)		634 (66.9)	418 (33.1)	
Sí	17 (34.0)	5 (10.0)	27 (54.0)	1 (2.0)		44 (88.0)	6 (12.0)	
Consumo de alcohol de riesgo					0.101			0.020
No	398 (35.2)	161 (14.2)	381 (33.7)	190 (16.8)		779 (68.9)	351 (31.1)	
Sí	61 (33.2)	36 (19.6)	50 (27.2)	37 (20.1)		111 (60.3)	73 (39.7)	
Actividad física	*				<0.001			<0.001
Baja	83 (20.7)	39 (9.7)	224 (55.9)	55 (13.7)		307 (76.6)	94 (23.4)	
Moderada/Alta	375 (41.1)	158 (17.3)	207 (22.7)	172 (18.9)		582 (63.8)	330 (36.2)	
Índice de masa corporal					<0.001			<0.001
Normal	144 (31.2)	57 (12.4)	129 (28.0)	131 (28.4)		273 (59.2)	188 (40.8)	
Sobrepeso	202 (35.9)	103 (18.3)	181 (32.1)	77 (13.7)		383 (68.0)	180 (32.0)	
Obesidad	113 (39.0)	37 (12.8)	121 (41.7)	19 (6.6)		234 (80.7)	56 (19.3)	
Hipertensión					<0.001			<0.001
No	360 (35.3)	164 (16.1)	303 (29.7)	193 (18.9)		663 (65.0)	357 (35.0)	
Sí	99 (33.7)	33 (11.2)	128 (43.5)	34 (11.6)		227 (77.2)	67 (22.8)	
Diabetes					0.038			0.019
No	428 (35.0)	186 (15.2)	391 (31.9)	219 (17.9)		819 (66.9)	405 (33.1)	
Sí	31 (34.4)	11 (12.2)	40 (44.4)	8 (8.9)		71 (78.9)	19 (21.1)	

* Los datos pueden no sumar el N debido a 1 (*) valor perdido.

† Test de chi-cuadrado.

Abreviaturas: HDL-c = High-density lipoprotein cholesterol.

Anexo 9F. Submuestra para evaluar hipertrigliceridemia, características basales por sitio de estudio

Características	Nivel de urbanización				Valor-p [†]	Nivel de altitud		Valor-p [†]
	Lima altamente urbanizada N=474 (%)	Puno urbano N=206 (%)	Tumbes semi-urbana N=502 (%)	Puno rural N=233 (%)		Baja altitud N=976 (%)	Altitud elevada N=69 (%)	
Sexo				*	<i>0.791</i>			<i>0.788</i>
Femenino	249 (34.5)	107 (14.8)	251 (34.8)	114 (15.8)		500 (69.3)	221 (30.7)	
Masculino	225 (32.5)	99 (14.3)	251 (36.2)	118 (17.0)		476 (68.7)	217 (31.3)	
Edad (años)					<i>0.164</i>			<i>0.563</i>
35-44	120 (31.7)	65 (17.2)	142 (37.5)	52 (13.7)		262 (69.1)	117 (30.9)	
45-54	138 (38.8)	43 (12.1)	113 (31.7)	62 (17.4)		251 (70.5)	105 (29.5)	
55-64	105 (31.1)	52 (15.4)	118 (34.9)	63 (18.6)		223 (66.0)	115 (34.0)	
≥65	111 (32.5)	46 (13.5)	129 (37.7)	56 (16.4)		240 (70.2)	102 (29.8)	
Años de educación	*		*		<i><0.001</i>			<i><0.001</i>
<7	215 (32.6)	25 (3.8)	283 (42.9)	136 (20.6)		498 (75.6)	161 (24.4)	
7-11	184 (38.3)	56 (11.6)	162 (33.7)	79 (16.4)		346 (71.9)	135 (28.1)	
≥12	74 (27.1)	125 (45.8)	56 (20.5)	18 (6.6)		130 (47.6)	143 (52.4)	
Nivel socioeconómico					<i><0.001</i>			<i><0.001</i>
Inferior	66 (14.3)	50 (10.9)	173 (37.6)	171 (37.2)		239 (52.0)	221 (48.0)	
Medio	188 (38.1)	43 (8.7)	206 (41.7)	57 (11.5)		394 (79.8)	100 (20.2)	
Superior	220 (47.7)	113 (24.5)	123 (26.7)	5 (1.1)		343 (74.4)	118 (25.6)	
Migración					<i><0.001</i>			<i><0.001</i>
No	88 (11.4)	137 (17.7)	325 (42.0)	224 (28.9)		413 (53.4)	361 (46.6)	
Sí	386 (60.2)	69 (10.8)	177 (27.6)	9 (1.4)		563 (87.8)	78 (12.2)	
Tabaquismo diario					<i><0.001</i>			<i>0.001</i>
No	459 (33.7)	201 (14.8)	469 (34.5)	232 (17.0)		928 (68.2)	433 (31.8)	
Sí	15 (27.8)	5 (9.3)	33 (61.1)	1 (1.9)		48 (88.9)	6 (11.1)	
Consumo de alcohol de riesgo					<i>0.051</i>			<i>0.006</i>
No	412 (33.9)	169 (13.9)	442 (36.4)	191 (15.7)		854 (70.3)	360 (29.7)	
Sí	62 (30.8)	37 (18.4)	60 (29.9)	42 (20.9)		122 (60.7)	79 (39.3)	
Actividad física	*				<i><0.001</i>			<i><0.001</i>
Baja	81 (18.3)	40 (9.0)	268 (60.6)	53 (12.0)		349 (79.0)	93 (21.0)	
Moderada/Alta	392 (40.3)	166 (17.1)	234 (24.1)	180 (18.5)		626 (64.4)	346 (35.6)	
Índice de masa corporal					<i><0.001</i>			<i><0.001</i>
Normal	159 (30.5)	67 (12.8)	158 (30.3)	138 (26.4)		317 (60.7)	205 (39.3)	
Sobrepeso	203 (33.9)	102 (17.1)	215 (36.0)	78 (13.0)		418 (69.9)	180 (30.1)	
Obesidad	112 (38.0)	37 (12.5)	129 (43.7)	17 (5.8)		241 (81.7)	54 (18.3)	
Hipertensión					<i><0.001</i>			<i><0.001</i>
No	363 (33.1)	173 (15.8)	361 (32.9)	201 (18.3)		724 (65.9)	374 (34.1)	
Sí	111 (35.0)	33 (10.4)	141 (44.5)	32 (10.1)		252 (79.5)	65 (20.5)	
Diabetes					<i>0.227</i>			<i>0.047</i>
No	448 (33.4)	199 (14.8)	470 (35.0)	225 (16.8)		918 (68.4)	424 (31.6)	
Sí	26 (35.6)	7 (9.6)	32 (43.8)	8 (11.0)		58 (79.5)	15 (20.5)	

* Los datos pueden no sumar el N debido a 1 (*) valor perdido.

† Test de chi-cuadrado.

Anexo 10A. Análisis de deserciones, muestra total basal[†]

Características	Pérdidas durante el	Seguimiento	Muestra total	Diferencia	
	seguimiento (A)	completo (B)	(C)	B - A	C - B
	N=602 (%)	N=2,519 (%)	N=3,121 (%)	(%)	(%)
Sexo*					
Femenino	318 (52.9)	1,280 (50.8)	1,598 (51.2)	-2.1	0.4
Masculino	283 (47.1)	1,238 (49.2)	1,521 (48.8)	2.1	-0.4
Edad (años)*					
35-44	127 (21.2)	633 (25.1)	760 (24.4)	3.9	-0.7
45-54	144 (24.0)	653 (25.9)	797 (25.6)	1.9	-0.3
55-64	120 (20.0)	671 (26.6)	791 (25.4)	6.6	-1.2
≥65	209 (34.8)	562 (22.4)	771 (24.7)	-12.4	2.3
Años de educación*					
<7	347 (57.7)	1,084 (43.1)	1,431 (45.9)	-14.6	2.8
7-11	156 (25.9)	871 (34.6)	1,027 (32.9)	8.7	-1.7
≥12	99 (16.4)	562 (22.3)	661 (21.2)	5.9	-1.1
Nivel socioeconómico					
Inferior	261 (43.4)	711 (28.2)	972 (31.1)	-15.2	2.9
Medio	190 (31.6)	884 (35.1)	1,074 (34.4)	3.5	-0.7
Superior	151 (25.0)	924 (36.7)	1,075 (34.4)	11.7	-2.3
Migración					
No	380 (63.1)	1,334 (53.0)	1,714 (54.9)	-10.1	1.9
Sí	222 (36.9)	1,185 (47.0)	1,407 (45.1)	10.1	-1.9
Tabaquismo diario					
No	592 (98.3)	2,428 (96.4)	3,020 (96.8)	-1.9	0.4
Sí	10 (1.7)	91 (3.6)	101 (3.2)	1.9	-0.4
Consumo de alcohol de riesgo					
No	518 (86.0)	2,177 (86.4)	2,695 (86.4)	0.4	0.0
Sí	84 (14.0)	342 (13.6)	426 (13.6)	-0.4	0.0
Actividad física*					
Baja	201 (33.4)	806 (32.0)	1,007 (32.3)	-1.4	0.3
Moderada/Alta	400 (66.6)	1,710 (68.0)	2,110 (67.7)	1.4	-0.3
Índice de masa corporal*					
Normal	240 (40.2)	673 (26.7)	913 (29.3)	-13.5	2.6
Sobrepeso	228 (38.1)	1,138 (45.2)	1,366 (43.8)	7.1	-1.4
Obesidad	130 (21.7)	708 (28.1)	838 (26.9)	6.4	-1.2
Hipertensión*					
No	442 (73.9)	1,868 (74.2)	2,310 (74.1)	0.3	-0.1
Sí	156 (26.1)	651 (25.8)	807 (25.9)	-0.3	0.1
Diabetes					
No	547 (90.9)	2,315 (91.9)	2,862 (91.7)	1.0	-0.2
Sí	55 (9.1)	204 (8.1)	259 (8.3)	-1.0	0.2
Urbanización					
Altamente urbanizado	131 (21.8)	900 (35.7)	1,031 (33.0)	13.9	-2.7
Urbano	130 (21.6)	387 (15.4)	517 (16.6)	-6.2	1.2
Semi-urbano	128 (21.3)	903 (35.8)	1,031 (33.0)	14.5	-2.8
Rural	213 (35.3)	329 (13.1)	542 (17.4)	-22.2	4.3
Altitud					
Baja altitud	259 (43.0)	1,803 (71.6)	2,062 (66.1)	28.6	-5.5
Altitud elevada	343 (57.0)	716 (28.4)	1,059 (33.9)	-28.6	5.5

[†] En la muestra total, se compararon aquellos con seguimiento completo con las pérdidas durante el seguimiento (fallecidos, no recontactados, o con perfiles lipídicos incompletos durante el seguimiento).

* Los datos pueden no sumar el N debido a 1 hasta 4 valores perdidos.

Continuación de Anexo 10A

Características	Pérdidas durante el seguimiento (A)	Seguimiento completo (B)	Muestra total (C)	Diferencia	
	N=602 (%)	N=2,519 (%)	N=3,121 (%)	B - A (%)	C - B (%)
Hipercolesterolemia basal (≥ 200 mg/dL)					
No	346 (57.5)	1,311 (52.0)	1,657 (53.1)	-5.5	1.1
Sí	256 (42.5)	1,208 (48.0)	1,464 (46.9)	5.5	-1.1
LDL-c elevado (≥ 130 mg/dL)					
No	373 (57.7)	1389 (55.1)	1,762 (56.5)	-6.9	-1.4
Sí	229 (25.9)	1130 (44.9)	1,359 (43.5)	6.9	-1.4
HDL-c bajo (V:<40 mg/d; M:<50 mg/dL)					
No	221 (36.7)	842 (33.4)	1,063 (34.1)	-3.3	0.7
Sí	381 (63.3)	1,677 (66.6)	2,058 (65.9)	3.3	-0.7
Colesterol no HDL elevado (≥ 160 mg/dL)					
Inferior	366 (43.4)	1,314 (52.2)	1,680 (53.8)	-8.6	1.6
No	236 (31.6)	1,205 (47.8)	1,441 (46.2)	8.6	-1.6
Hipertrigliceridemia (≥ 150 mg/dL)*					
No	370 (63.1)	1,415 (56.2)	1,785 (57.2)	-5.3	1.0
Sí	232 (36.9)	1,104 (43.8)	1,336 (42.8)	5.3	-1.0

† En la muestra total, se compararon aquellos con seguimiento completo con las pérdidas durante el seguimiento (fallecidos, no recontactados, o con perfiles lipídicos incompletos durante el seguimiento).

* Los datos pueden no sumar el N debido a 1 hasta 4 valores perdidos.

Abreviaturas: HDL-c = High-density lipoprotein cholesterol; LDL-c = Low-density lipoprotein cholesterol; M: Mujeres; V: Varones.

Anexo 10B. Análisis de deserciones, submuestra para evaluar hipercolesterolemia[†]

Características	Excluidos debido a pérdidas (A)	Incluidos (B)	Submuestra total (C)	Diferencia	
	N=346 (%)	N=1,311 (%)	N=1,657 (%)	B - A (%)	C - B (%)
Sexo*					
Femenino	196 (56.8)	609 (46.5)	805 (48.6)	-10.3	2.1
Masculino	149 (43.2)	701 (53.5)	850 (51.4)	10.3	-2.1
Edad (años)*					
35-44	76 (22.0)	376 (28.7)	452 (27.3)	6.7	-1.4
45-54	80 (23.2)	328 (25.0)	408 (24.6)	1.8	-0.4
55-64	66 (19.1)	303 (23.1)	369 (22.3)	4.0	-0.8
≥65	123 (35.7)	304 (23.2)	427 (25.8)	-12.5	2.6
Años de educación*					
<7	217 (62.7)	583 (44.5)	800 (48.3)	-18.2	3.8
7-11	95 (27.5)	430 (32.8)	525 (31.7)	5.3	-1.1
≥12	34 (9.8)	297 (22.7)	331 (20.0)	12.9	-2.7
Nivel socioeconómico					
Inferior	167 (48.3)	415 (31.7)	582 (35.1)	-16.6	3.4
Medio	108 (31.2)	455 (34.7)	563 (34.0)	3.5	-0.7
Superior	71 (20.5)	441 (33.6)	512 (30.9)	13.1	-2.7
Migración					
No	234 (67.6)	686 (52.3)	920 (55.5)	-15.3	3.2
Sí	112 (32.4)	625 (47.7)	737 (44.5)	15.3	-3.2
Tabaquismo diario					
No	344 (99.4)	1,261 (96.2)	1,605 (96.9)	-3.2	0.7
Sí	2 (0.6)	50 (3.8)	52 (3.1)	3.2	-0.7
Consumo de alcohol de riesgo					
No	296 (85.5)	1,125 (85.8)	1,421 (85.8)	0.3	0
Sí	50 (14.5)	186 (14.2)	236 (14.2)	-0.3	0
Actividad física*					
Baja	112 (32.4)	387 (29.5)	499 (30.1)	-2.9	0.6
Moderada/Alta	234 (67.6)	923 (70.5)	1,157 (69.9)	2.9	-0.6
Índice de masa corporal*					
Normal	173 (50.4)	425 (32.4)	598 (36.2)	-18.0	3.8
Sobrepeso	105 (30.6)	575 (43.9)	680 (41.1)	13.3	-2.8
Obesidad	65 (19.0)	311 (23.7)	376 (22.7)	4.7	-1
Hipertensión*					
No	266 (77.6)	1,025 (78.2)	1,291 (78.1)	0.6	-0.1
Sí	77 (22.4)	286 (21.8)	363 (21.9)	-0.6	0.1
Diabetes					
No	316 (91.3)	1,223 (93.3)	1,539 (92.9)	2.0	-0.4
Sí	30 (8.7)	88 (6.7)	118 (7.1)	-2.0	0.4
Urbanización					
Altamente urbanizado	68 (19.7)	464 (35.5)	532 (32.1)	15.8	-3.4
Urbano	65 (18.8)	201 (15.3)	266 (16.1)	-3.5	0.8
Semi-urbano	63 (18.2)	428 (32.6)	491 (29.6)	14.4	-3
Rural	150 (43.3)	218 (16.6)	368 (22.2)	-26.7	5.6
Altitud					
Baja altitud	131 (37.9)	892 (68.0)	1,023 (61.7)	30.1	-6.3
Altitud elevada	215 (62.1)	419 (32.0)	634 (38.3)	-30.1	6.3

[†] En la submuestra, se compararon aquellos incluidos con los que fueron excluidos por ser pérdidas durante el seguimiento (fallecidos, no recontactados, o con perfiles lipídicos incompletos durante el seguimiento).

* Los datos pueden no sumar el N debido a 1 hasta 3 valores perdidos.

Anexo 10C. Análisis de deserciones, submuestra para evaluar LDL-c elevado[†]

Características	Excluidos debido a pérdidas (A) N=373 (%)	Incluidos (B) N=1,389 (%)	Submuestra total (C) N=1,762 (%)	Diferencia	
				B - A (%)	C - B (%)
Sexo*					
Femenino	204 (54.8)	670 (48.3)	874 (49.7)	-6.5	1.4
Masculino	168 (45.2)	718 (51.7)	886 (50.3)	6.5	-1.4
Edad (años)*					
35-44	85 (22.8)	381 (27.4)	466 (26.5)	4.6	-0.9
45-54	85 (22.8)	349 (25.1)	434 (24.6)	2.3	-0.5
55-64	71 (19.1)	334 (24.0)	405 (23.0)	4.9	-1
≥65	131 (35.3)	325 (23.5)	456 (25.9)	-11.8	2.4
Años de educación*					
<7	233 (62.5)	609 (43.9)	842 (47.8)	-18.6	3.9
7-11	94 (25.2)	461 (33.2)	555 (31.5)	8.0	-1.7
≥12	46 (12.3)	317 (22.9)	363 (20.6)	10.6	-2.3
Nivel socioeconómico					
Inferior	172 (46.2)	438 (31.5)	610 (34.6)	-14.7	3.1
Medio	121 (32.4)	472 (34.0)	593 (33.7)	1.6	-0.3
Superior	80 (21.4)	479 (34.5)	559 (31.7)	13.1	-2.8
Migración					
No	249 (66.8)	743 (53.5)	992 (56.3)	-13.3	2.8
Sí	124 (33.2)	646 (46.5)	770 (43.7)	13.3	-2.8
Tabaquismo diario					
No	369 (98.9)	1,339 (96.4)	1,708 (96.9)	-2.5	0.5
Sí	4 (1.1)	50 (3.6)	54 (3.1)	2.5	-0.5
Consumo de alcohol de riesgo					
No	319 (85.5)	1,182 (85.1)	1,501 (85.2)	-0.4	0.1
Sí	54 (14.5)	207 (14.9)	261 (14.8)	0.4	-0.1
Actividad física*					
Baja	124 (33.2)	423 (30.5)	547 (31.1)	-2.7	0.6
Moderada/Alta	249 (66.8)	965 (69.5)	1,214 (68.9)	2.7	-0.6
Índice de masa corporal*					
Normal	174 (47.0)	449 (32.3)	623 (35.4)	-14.7	3.1
Sobrepeso	124 (33.5)	606 (43.7)	730 (41.5)	10.2	-2.2
Obesidad	72 (19.5)	334 (24.0)	406 (23.1)	4.5	-0.9
Hipertensión*					
No	289 (78.1)	1,068 (76.9)	1,357 (77.1)	-1.2	0.2
Sí	81 (21.9)	321 (23.1)	402 (22.9)	1.2	-0.2
Diabetes					
No	339 (90.9)	1,278 (92.0)	1,617 (91.8)	1.1	-0.2
Sí	34 (9.1)	111 (8.0)	145 (8.2)	-1.1	0.2
Urbanización					
Altamente urbanizado	74 (19.8)	501 (36.0)	575 (32.6)	16.2	-3.4
Urbano	72 (19.3)	216 (15.6)	288 (16.3)	-3.7	0.7
Semi-urbano	71 (19.0)	453 (32.6)	524 (29.7)	13.6	-2.9
Rural	156 (41.9)	219 (15.8)	375 (21.3)	-26.1	5.5
Altitud					
Baja altitud	145 (38.9)	954 (68.7)	1,099 (62.4)	29.8	-6.3
Altitud elevada	228 (61.1)	435 (31.3)	663 (37.6)	-29.8	6.3

[†] En la submuestra, se compararon aquellos incluidos con los que fueron excluidos por ser pérdidas durante el seguimiento (fallecidos, no recontactados, o con perfiles lipídicos incompletos durante el seguimiento).

* Los datos pueden no sumar el N debido a 1 hasta 3 valores perdidos.

Abreviaturas: LDL-c = Low-density lipoprotein cholesterol.

Anexo 10D. Análisis de deserciones, submuestra para evaluar HDL-c bajo[†]

Características	Excluidos debido a pérdidas (A)	Incluidos (B)	Submuestra total (C)	Diferencia	
	N=221 (%)	N=842 (%)	N=1,063 (%)	B - A (%)	C - B (%)
Sexo*					
Femenino	70 (31.8)	319 (37.9)	389 (36.7)	6.1	-1.2
Masculino	150 (68.2)	522 (62.1)	672 (63.3)	-6.1	1.2
Edad (años)*					
35-44	44 (20.0)	171 (20.3)	215 (20.2)	0.3	-0.1
45-54	51 (23.2)	214 (25.4)	265 (25.0)	2.2	-0.4
55-64	38 (17.3)	225 (26.7)	263 (24.8)	9.4	-1.9
≥65	87 (39.5)	232 (27.6)	319 (30.0)	-11.9	2.4
Años de educación*					
<7	128 (60.0)	370 (44.0)	498 (46.9)	-16.0	2.9
7-11	56 (25.3)	301 (35.8)	357 (33.6)	10.5	-2.2
≥12	37 (16.7)	170 (20.2)	207 (19.5)	3.5	-0.7
Nivel socioeconómico					
Inferior	94 (42.6)	265 (31.5)	359 (33.8)	-11.1	2.3
Medio	79 (35.7)	289 (34.3)	368 (34.6)	-1.4	0.3
Superior	48 (21.7)	288 (34.2)	336 (31.6)	12.5	-2.6
Migración					
No	146 (66.1)	494 (58.7)	640 (60.2)	-7.4	1.5
Sí	75 (33.9)	348 (41.3)	423 (39.8)	7.4	-1.5
Tabaquismo diario					
No	215 (97.3)	804 (95.5)	1,019 (95.9)	-1.8	0.4
Sí	6 (2.7)	38 (4.5)	44 (4.1)	1.8	-0.4
Consumo de alcohol de riesgo					
No	183 (82.8)	683 (81.1)	866 (81.5)	-1.7	0.4
Sí	38 (17.2)	159 (18.9)	197 (18.5)	1.7	-0.4
Actividad física*					
Baja	61 (27.6)	260 (30.9)	321 (30.2)	3.3	-0.7
Moderada/Alta	160 (72.4)	581 (69.1)	741 (69.8)	-3.3	0.7
Índice de masa corporal *					
Normal	125 (56.9)	373 (44.3)	498 (46.9)	-12.6	2.6
Sobrepeso	74 (33.6)	337 (40.0)	411 (38.7)	6.4	-1.3
Obesidad	21 (9.5)	132 (15.7)	153 (14.4)	6.2	-1.3
Hipertensión*					
No	164 (74.5)	641 (76.1)	805 (75.8)	1.6	-0.3
Sí	56 (25.5)	201 (23.9)	257 (24.2)	-1.6	0.3
Diabetes					
No	207 (93.7)	787 (93.5)	994 (93.5)	-0.2	0
Sí	14 (6.3)	55 (6.5)	69 (6.5)	0.2	0
Urbanización					
Altamente urbanizado	45 (20.4)	281 (33.4)	326 (30.7)	13.0	-2.7
Urbano	42 (19.0)	128 (15.2)	170 (16.0)	-3.8	0.8
Semi-urbano	47 (21.3)	285 (33.8)	332 (31.2)	12.5	-2.6
Rural	87 (39.3)	148 (17.6)	235 (22.1)	-21.7	4.5
Altitud					
Baja altitud	92 (41.6)	566 (67.2)	658 (61.9)	25.6	-5.3
Altitud elevada	129 (58.4)	276 (32.8)	405 (38.1)	-25.6	5.3

[†] En la submuestra, se compararon aquellos incluidos con los que fueron excluidos por ser pérdidas durante el seguimiento (fallecidos, no recontactados, o con perfiles lipídicos incompletos durante el seguimiento).

* Los datos pueden no sumar el N debido a 1 hasta 2 valores perdidos.

Abreviaturas: HDL-c = High-density lipoprotein cholesterol.

Anexo 10E. Análisis de deserciones, submuestra para evaluar colesterol no HDL elevado[†]

Características	Excluidos debido a pérdidas (A) N=366 (%)	Incluidos (B) N=1,314 (%)	Submuestra total (C) N=1,680 (%)	Diferencia	
				B - A (%)	C - B (%)
Sexo*					
Femenino	205 (56.2)	639 (48.7)	844 (50.3)	-7.5	1.6
Masculino	160 (43.8)	674 (51.3)	834 (49.7)	7.5	-1.6
Edad (años)*					
35-44	81 (22.2)	369 (28.1)	450 (26.8)	5.9	-1.3
45-54	81 (22.2)	333 (25.3)	414 (24.7)	3.1	-0.6
55-64	70 (19.2)	292 (22.2)	362 (21.6)	3.0	-0.6
≥65	133 (36.4)	320 (24.4)	453 (27.0)	-12.0	2.6
Años de educación**					
<7	230 (62.8)	595 (45.4)	825 (49.2)	-17.4	3.8
7-11	98 (26.8)	432 (32.9)	530 (31.6)	6.1	-1.3
≥12	38 (10.4)	285 (21.7)	323 (19.2)	11.3	-2.5
Nivel socioeconómico					
Inferior	180 (49.2)	434 (33.0)	614 (36.5)	-16.2	3.5
Medio	111 (30.3)	449 (34.2)	560 (33.3)	3.9	-0.9
Superior	75 (20.5)	431 (32.8)	506 (30.1)	12.3	-2.7
Migración					
No	244 (66.7)	706 (53.7)	950 (56.5)	-13.0	2.8
Sí	122 (33.3)	608 (46.3)	730 (43.5)	13.0	-2.8
Tabaquismo diario					
No	364 (99.5)	1,264 (96.2)	1,628 (96.9)	-3.3	0.7
Sí	2 (0.5)	50 (3.8)	52 (3.1)	3.3	-0.7
Consumo de alcohol de riesgo					
No	319 (87.2)	1,130 (86.0)	1,449 (86.3)	-1.2	0.3
Sí	47 (12.8)	184 (14.0)	231 (13.8)	1.2	-0.2
Actividad física*					
Baja	118 (32.2)	401 (30.5)	519 (30.9)	-1.7	0.4
Moderada/Alta	248 (67.8)	912 (69.5)	1,160 (69.1)	1.7	-0.4
Índice de masa corporal *					
Normal	184 (50.6)	461 (35.1)	645 (38.5)	-15.5	3.4
Sobrepeso	112 (30.9)	563 (42.8)	675 (40.3)	11.9	-2.5
Obesidad	67 (18.5)	290 (22.1)	357 (21.3)	3.6	-0.8
Hipertensión*					
No	273 (75.2)	1,020 (77.6)	1,293 (77.1)	2.4	-0.5
Sí	90 (24.8)	294 (22.4)	384 (22.9)	-2.4	0.5
Diabetes					
No	335 (91.5)	1,224 (93.2)	1,559 (92.8)	1.7	-0.4
Sí	31 (8.5)	90 (6.8)	121 (7.2)	-1.7	0.4
Urbanización					
Altamente urbanizado	73 (19.9)	459 (34.9)	532 (31.7)	15.0	-3.2
Urbano	65 (17.8)	197 (15.0)	262 (15.6)	-2.8	0.6
Semi-urbano	69 (18.9)	431 (32.8)	500 (29.8)	13.9	-3
Rural	159 (43.4)	227 (17.3)	386 (23.0)	-26.1	5.7
Altitud					
Baja altitud	142 (38.8)	890 (67.7)	1,032 (61.4)	28.9	-6.3
Altitud elevada	224 (61.2)	424 (32.3)	648 (38.6)	-28.9	6.3

[†] En la submuestra, se compararon aquellos incluidos con los que fueron excluidos por ser pérdidas durante el seguimiento (fallecidos, no recontactados, o con perfiles lipídicos incompletos durante el seguimiento).

* Los datos pueden no sumar el N debido a 1 hasta 3 valores perdidos.

Abreviaturas: HDL-c = High-density lipoprotein cholesterol.

Anexo 10F. Análisis de deserciones, submuestra para evaluar hipertrigliceridemia[†]

Características	Excluidos debido a	Incluidos (B)	Submuestra	Diferencia	
	pérdidas (A) N=370 (%)	N=1,415 (%)	total (C) N=1,785 (%)	B - A (%)	C - B (%)
Sexo*					
Femenino	201 (54.5)	721 (51.0)	922 (51.7)	-3.5	0.7
Masculino	168 (45.5)	693 (49.0)	861 (48.3)	3.5	-0.7
Edad (años)*					
35-44	73 (19.8)	379 (26.7)	452 (25.3)	6.9	-1.4
45-54	84 (22.8)	356 (25.2)	440 (24.7)	2.4	-0.5
55-64	71 (19.2)	338 (23.9)	409 (22.9)	4.7	-1
≥65	141 (38.2)	342 (24.2)	483 (27.1)	-14.0	2.9
Años de educación					
<7	232 (62.7)	659 (46.7)	891 (50.0)	-16.0	3.3
7-11	100 (27.0)	481 (34.0)	581 (32.6)	7.0	-1.4
≥12	38 (10.3)	273 (19.3)	311 (17.4)	9.0	-1.9
Nivel socioeconómico					
Inferior	181 (48.9)	460 (32.5)	641 (35.9)	-16.4	3.4
Medio	111 (30.0)	494 (34.9)	605 (33.9)	4.9	-1
Superior	78 (21.1)	461 (32.6)	539 (30.2)	11.5	-2.4
Migración					
No	241 (65.1)	774 (54.7)	1,015 (56.9)	-10.4	2.2
Sí	129 (34.9)	641 (45.3)	770 (43.1)	10.4	-2.2
Tabaquismo diario					
No	368 (99.5)	1,361 (96.2)	1,729 (96.9)	-3.3	0.7
Sí	2 (0.5)	54 (3.8)	56 (3.1)	3.3	-0.7
Consumo de alcohol de riesgo					
No	325 (87.8)	1,214 (85.8)	1,539 (86.2)	-2.0	0.4
Sí	45 (12.2)	201 (14.2)	246 (13.8)	2.0	-0.4
Actividad física*					
Baja	121 (32.8)	442 (31.3)	563 (31.6)	-1.5	0.3
Moderada/Alta	248 (67.2)	972 (68.7)	1,220 (68.4)	1.5	-0.3
Índice de masa corporal*					
Normal	194 (52.6)	522 (36.9)	716 (40.1)	-15.7	3.2
Sobrepeso	114 (30.9)	598 (42.3)	712 (39.9)	11.4	-2.4
Obesidad	61 (16.5)	295 (20.8)	356 (20.0)	4.3	-0.8
Hipertensión*					
No	272 (73.7)	1,098 (77.6)	1,370 (76.8)	3.9	-0.8
Sí	97 (26.3)	317 (22.4)	414 (23.2)	-3.9	0.8
Diabetes					
No	342 (92.4)	1,342 (94.8)	1,684 (94.3)	2.4	-0.5
Sí	28 (7.6)	73 (5.2)	101 (5.7)	-2.4	0.5
Urbanización					
Altamente urbanizado	76 (20.5)	474 (33.4)	550 (30.8)	12.9	-2.6
Urbano	62 (16.8)	206 (14.6)	268 (15.0)	-2.2	0.4
Semi-urbano	77 (20.8)	502 (35.5)	579 (32.4)	14.7	-3.1
Rural	155 (41.9)	233 (16.5)	388 (21.7)	-25.4	5.2
Altitud					
Baja altitud	153 (41.4)	976 (69.0)	1,129 (63.2)	27.6	-5.8
Altitud elevada	217 (58.6)	439 (31.0)	656 (36.8)	-27.6	5.8

[†] En la submuestra, se compararon aquellos incluidos con los que fueron excluidos por ser pérdidas durante el seguimiento (fallecidos, no recontactados, o con perfiles lipídicos incompletos durante el seguimiento).

Anexo 11. Análisis de deserciones por nivel de urbanización y altitud, muestra total basal[†]

Características	NIVEL DE URBANIZACIÓN						NIVEL DE ALTITUD					
	Lima altamente urbanizada		Puno urbano		Tumbes semiurbana		Puno rural		Baja altitud		Altitud elevada	
	Pérdidas durante el seguimiento (A) N=131 (%)	Seguimiento completo (B) N=900 (%)	Pérdidas durante el seguimiento (A) N=130 (%)	Seguimiento completo (B) N=387 (%)	Pérdidas durante el seguimiento (A) N=128 (%)	Seguimiento completo (B) N=903 (%)	Pérdidas durante el seguimiento (A) N=3,121 (%)	Seguimiento completo (B) N=3,121 (%)	Pérdidas durante el seguimiento (A) N=259 (%)	Seguimiento completo (B) N=1,803 (%)	Pérdidas durante el seguimiento (A) N=343 (%)	Seguimiento completo (B) N=716 (%)
Hipercolesterolemia basal (≥ 200 mg/dL)												
No	68 (51.9)	464 (51.6)	65 (50.0)	201 (51.9)	63 (49.2)	428 (47.4)	150 (70.4)	218 (66.3)	131 (50.6)	892 (49.5)	215 (62.7)	419 (58.5)
Sí	63 (48.1)	436 (48.4)	65 (50.0)	186 (48.1)	65 (50.8)	475 (52.6)	63 (29.6)	111 (33.7)	128 (49.4)	911 (50.5)	128 (37.3)	297 (41.5)
LDL-c elevado (≥ 130 mg/dL)												
No	74 (56.5)	501 (55.7)	72 (55.4)	216 (55.8)	71 (55.5)	453 (50.2)	156 (73.2)	219 (66.6)	145 (56.0)	954 (52.9)	228 (66.5)	435 (60.8)
Sí	57 (43.5)	399 (44.3)	58 (44.6)	171 (44.2)	57 (44.5)	450 (49.8)	57 (26.8)	110 (33.4)	114 (44.0)	849 (47.1)	115 (33.5)	281 (39.2)
HDL-c bajo (V:<40 mg/d; M:<50 mg/dL)												
No	45 (34.4)	281 (31.2)	42 (32.3)	128 (33.1)	47 (36.7)	285 (31.6)	87 (40.8)	148 (45.0)	92 (35.5)	566 (31.4)	129 (37.6)	276 (38.5)
Sí	86 (65.6)	619 (68.8)	88 (67.7)	259 (66.9)	81 (63.3)	618 (68.4)	126 (59.2)	181 (55.0)	167 (64.5)	1,237 (68.6)	214 (62.4)	440 (61.5)
Colesterol no HDL elevado (≥ 160 mg/dL)												
Inferior	73 (55.7)	459 (51.0)	65 (50.0)	197 (50.9)	69 (53.9)	431 (47.7)	159 (74.6)	227 (69.0)	142 (54.8)	890 (49.4)	224 (65.3)	424 (59.2)
No	58 (44.3)	441 (49.0)	65 (50.0)	190 (49.1)	59 (46.1)	472 (52.3)	54 (25.4)	102 (31.0)	117 (45.2)	913 (50.6)	119 (34.7)	292 (40.8)
Hipertrigliceridemia (≥ 150 mg/dL)*												
No	76 (58.0)	474 (52.7)	62 (47.7)	206 (53.2)	77 (60.2)	502 (55.6)	155 (72.8)	233 (70.8)	153 (59.1)	976 (54.1)	217 (63.3)	439 (61.3)
Sí	55 (42.0)	426 (47.3)	68 (52.3)	181 (46.8)	51 (39.8)	401 (44.4)	58 (27.2)	96 (29.2)	106 (40.9)	827 (45.9)	126 (36.7)	277 (38.7)

[†] En la muestra total, se compararon aquellos con seguimiento completo con las pérdidas durante el seguimiento (fallecidos, no recontactados, o con perfiles lipídicos incompletos durante el seguimiento).

Abreviaturas: HDL-c = High-density lipoprotein cholesterol; LDL-c = Low-density lipoprotein cholesterol; M: Mujeres; V: Varones.

Anexo 12. Asociación entre urbanización y altitud con la incidencia de cinco tipos de dislipidemia, análisis de sensibilidad I*

Hipercolesterolemia (≥200 mg/dL)*	Incidencia cruda (IC 95%) por cada 100 p-a		Modelo crudo			Modelo ajustado		
			RTI	IC 95%	valor-p	RTI	IC 95%	valor-p
<i>Urbanización</i> [†]								
Altamente urbanizado	19.2	(15.3 - 23.1)	Ref.			Ref.		
Urbano	22.9	(16.2 - 29.7)	1.20	0.84 - 1.71	0.323	1.12	0.75 - 1.68	0.568
Semi-urbano	24.5	(19.9 - 29.1)	1.28	0.97 - 1.68	0.081	1.45	1.05 - 2.01	0.025
Rural	13.5	(8.1 - 18.9)	0.71	0.45 - 1.10	0.126	0.88	0.51 - 1.51	0.641
<i>Altitud</i> [‡]								
Baja altitud	21.7	(18.7 - 24.7)	Ref.			Ref.		
Altitud elevada	18.4	(14.1 - 22.8)	0.85	0.65 - 1.12	0.241	0.83	0.60 - 1.14	0.253
LDL-c elevado (≥130 mg/dL)*	Incidencia cruda (IC 95%) por cada 100 p-a		Modelo crudo			Modelo ajustado		
			RTI	IC 95%	valor-p	RTI	IC 95%	valor-p
<i>Urbanización</i> [†]								
Altamente urbanizado	15.7	(12.3 - 19.1)	Ref.			Ref.		
Urbano	14.8	(9.6 - 19.9)	0.94	0.62 - 1.42	0.771	0.89	0.57 - 1.40	0.616
Semi-urbano	21.1	(16.9 - 25.3)	1.35	1.00 - 1.80	0.047	1.41	0.99 - 2.00	0.054
Rural	10.3	(5.5 - 15.0)	0.66	0.39 - 1.09	0.104	0.71	0.39 - 1.29	0.261
<i>Altitud</i> [‡]								
Baja altitud	18.2	(15.6 - 20.9)	Ref.			Ref.		
Altitud elevada	12.7	(9.2 - 16.3)	0.70	0.51 - 0.96	0.026	0.66	0.46 - 0.95	0.025
HDL-c bajo (V:<40 mg/dL; M:<50 mg/dL)	Incidencia cruda (IC 95%) por cada 100 p-a		Modelo crudo			Modelo ajustado		
			RTI	IC 95%	valor-p	RTI	IC 95%	valor-p
<i>Urbanización</i> [†]								
Altamente urbanizado	7.7	(4.5 - 10.8)	Ref.			Ref.		
Urbano	23.7	(14.9 - 32.5)	3.10	1.79 - 5.38	<0.001	3.12	1.60 - 6.07	0.001
Semi-urbano	13.2	(9.1 - 17.3)	1.73	1.03 - 2.89	0.038	1.47	0.78 - 2.77	0.237
Rural	23.9	(14.7 - 33.2)	3.13	1.78 - 5.49	<0.001	3.09	1.50 - 6.38	0.002
<i>Altitud</i> [‡]								
Baja altitud	10.4	(7.8 - 12.9)	Ref.			Ref.		
Altitud elevada	23.8	(17.5 - 30.2)	2.29	1.59 - 3.30	<0.001	2.41	1.53 - 3.80	<0.001
Colesterol no HDL elevado (≥160 mg/dL)*	Incidencia cruda (IC 95%) por cada 100 p-a		Modelo crudo			Modelo ajustado		
			RTI	IC 95%	valor-p	RTI	IC 95%	valor-p
<i>Urbanización</i> [†]								
Altamente urbanizado	13.5	(10.3 - 16.8)	Ref.			Ref.		
Urbano	17.1	(11.2 - 23.1)	1.27	0.83 - 1.93	0.275	1.11	0.69 - 1.79	0.660
Semi-urbano	16.5	(12.8 - 20.3)	1.22	0.87 - 1.70	0.241	1.11	0.74 - 1.65	0.625
Rural	11.1	(6.3 - 15.9)	0.82	0.50 - 1.35	0.440	0.75	0.40 - 1.39	0.359
<i>Altitud</i> [‡]								
Baja altitud	14.9	(12.5 - 17.5)	Ref.			Ref.		
Altitud elevada	14.2	(10.3 - 18.0)	0.95	0.69 - 1.30	0.739	0.89	0.61 - 1.30	0.558
Hipertrigliceridemia (≥150 mg/dL)*	Incidencia cruda (IC 95%) por cada 100 p-a		Modelo crudo			Modelo ajustado		
			RTI	IC 95%	valor-p	RTI	IC 95%	valor-p
<i>Urbanización</i> [†]								
Altamente urbanizado	20.9	(16.9 - 24.9)	Ref.			Ref.		
Urbano	30.8	(22.9 - 38.6)	1.47	1.07 - 2.03	0.017	1.52	1.06 - 2.18	0.023
Semi-urbano	24.4	(20.2 - 28.7)	1.17	0.90 - 1.51	0.236	1.31	0.97 - 1.78	0.080
Rural	20.4	(13.9 - 26.9)	0.98	0.67 - 1.41	0.895	1.10	0.70 - 1.73	0.692
<i>Altitud</i> [‡]								
Baja altitud	22.7	(19.8 - 25.6)	Ref.			Ref.		
Altitud elevada	25.6	(20.5 - 30.7)	1.13	0.89 - 1.43	0.315	1.12	0.85 - 1.48	0.405

La definición de dislipidemia consideró puntos de corte diagnóstico menores y el consumo de hipolipemiantes.

*Modelos de regresión de Poisson con varianzas robustas, introduciendo el tiempo de seguimiento bajo enfoque actuarial. Estimados con valores-p <0.05 resaltados en **negrita**.

† Modelos ajustados por urbanización y las covariables (sexo, edad, años de educación, nivel socioeconómico, migración, tabaquismo diario, consumo de alcohol de riesgo, actividad física, índice de masa corporal, hipertensión, y diabetes).

‡ Modelos ajustados por altitud y las covariables.

Abreviaturas: HDL-c = High-density lipoprotein cholesterol; IC 95% = Intervalos de confianza al 95%; LDL-c = Low-density lipoprotein cholesterol; M = Mujeres; p-a = Personas-año; RTI = Razón de tasas de incidencia; Ref. = Referencia; V = Varones.

Anexo 13. Asociación entre urbanización y altitud con la incidencia de cinco tipos de dislipidemia, análisis de sensibilidad II*

Hipercolesterolemia (≥240 mg/dL)*	Incidencia cruda (IC 95%)		Modelo crudo			Modelo ajustado		
	por cada 100 p-a		RTI	IC 95%	valor-p	RTI	IC 95%	valor-p
Urbanización†								
Altamente urbanizado	9.7	(7.6 - 11.9)	Ref.			Ref.		
Urbano	6.6	(3.7 - 9.5)	0.68	0.41 - 1.11	0.120	0.67	0.38 - 1.16	0.151
Semi-urbano	11.8	(9.3 - 14.2)	1.21	0.89 - 1.64	0.230	1.25	0.84 - 1.88	0.271
Rural	5.6	(2.6 - 8.6)	0.57	0.32 - 1.03	0.064	0.69	0.35 - 1.37	0.294
Altitud‡								
Baja altitud	10.7	(9.1 - 12.4)	Ref.			Ref.		
Altitud elevada	6.2	(4.1 - 8.3)	0.57	0.40 - 0.83	0.004	0.59	0.39 - 0.89	0.013
LDL-c elevado								
(≥160 mg/dL)*								
Incidencia cruda (IC 95%)		Modelo crudo			Modelo ajustado			
por cada 100 p-a		RTI	IC 95%	valor-p	RTI	IC 95%	valor-p	
Urbanización†								
Altamente urbanizado	8.2	(6.2 - 10.2)	Ref.			Ref.		
Urbano	5.6	(2.9 - 8.2)	0.68	0.40 - 1.15	0.152	0.65	0.35 - 1.18	0.157
Semi-urbano	11.1	(8.7 - 13.5)	1.35	0.98 - 1.87	0.068	1.40	0.92 - 2.14	0.121
Rural	3.1	(0.8 - 5.3)	0.37	0.17 - 0.82	0.013	0.53	0.22 - 1.28	0.158
Altitud‡								
Baja altitud	9.6	(8.1 - 11.2)	Ref.			Ref.		
Altitud elevada	4.5	(2.7 - 6.3)	0.47	0.30 - 0.72	0.001	0.49	0.30 - 0.80	0.005
HDL-c bajo								
(<40 mg/dL)*								
Incidencia cruda (IC 95%)		Modelo crudo			Modelo ajustado			
por cada 100 p-a		RTI	IC 95%	valor-p	RTI	IC 95%	valor-p	
Urbanización†								
Altamente urbanizado	8.1	(5.5 - 10.7)	Ref.			Ref.		
Urbano	17.2	(11.1 - 23.4)	2.13	1.32 - 3.45	0.002	2.03	1.16 - 3.57	0.013
Semi-urbano	12.4	(9.0 - 15.7)	1.53	1.01 - 2.33	0.047	1.67	0.98 - 2.84	0.059
Rural	17.9	(11.1 - 24.6)	2.21	1.35 - 3.64	0.002	3.15	1.66 - 6.00	<0.001
Altitud‡								
Baja altitud	10.1	(8.1 - 12.2)	Ref.			Ref.		
Altitud elevada	17.5	(12.9 - 22.1)	1.73	1.24 - 2.41	0.001	1.78	1.20 - 2.65	0.004
Colesterol no HDL								
elevado (≥190 mg/dL)*								
Incidencia cruda (IC 95%)		Modelo crudo			Modelo ajustado			
por cada 100 p-a		RTI	IC 95%	valor-p	RTI	IC 95%	valor-p	
Urbanización†								
Altamente urbanizado	8.9	(6.8 - 11.0)	Ref.			Ref.		
Urbano	8.1	(4.8 - 11.5)	0.91	0.57 - 1.47	0.713	0.97	0.56 - 1.69	0.926
Semi-urbano	11.6	(9.1 - 14.1)	1.30	0.94 - 1.80	0.111	1.50	0.99 - 2.28	0.056
Rural	4.4	(1.7 - 7.2)	0.50	0.26 - 0.97	0.039	0.64	0.30 - 1.39	0.262
Altitud‡								
Baja altitud	10.2	(8.6 - 11.8)	Ref.			Ref.		
Altitud elevada	6.5	(4.3 - 8.7)	0.64	0.44 - 0.93	0.019	0.66	0.43 - 1.02	0.060
Hipertrigliceridemia								
(≥200 mg/dL)*								
Incidencia cruda (IC 95%)		Modelo crudo			Modelo ajustado			
por cada 100 p-a		RTI	IC 95%	valor-p	RTI	IC 95%	valor-p	
Urbanización†								
Altamente urbanizado	13.6	(10.9 - 16.3)	Ref.			Ref.		
Urbano	16.6	(11.7 - 21.4)	1.22	0.86 - 1.74	0.268	1.14	0.77 - 1.70	0.511
Semi-urbano	14.8	(11.9 - 17.6)	1.09	0.83 - 1.44	0.539	1.06	0.75 - 1.48	0.749
Rural	14.5	(9.5 - 19.6)	1.07	0.72 - 1.60	0.734	1.28	0.77 - 2.11	0.345
Altitud‡								
Baja altitud	14.2	(12.2 - 16.1)	Ref.			Ref.		
Altitud elevada	15.7	(12.2 - 19.2)	1.10	0.85 - 1.44	0.458	1.16	0.85 - 1.57	0.349

La definición de dislipidemia consideró puntos de corte diagnóstico mayores y consumo de hipolipemiantes.

*Modelos de regresión de Poisson con varianzas robustas, introduciendo el tiempo de seguimiento bajo enfoque actuarial. Estimados con valores-p <0.05 resaltados en **negrita**.

† Modelos ajustados por urbanización y las covariables (sexo, edad, años de educación, nivel socioeconómico, migración, tabaquismo diario, consumo de alcohol de riesgo, actividad física, índice de masa corporal, hipertensión, y diabetes).

‡ Modelos ajustados por altitud y las covariables.

Abreviaturas: HDL-c = High-density lipoprotein cholesterol; IC 95% = Intervalos de confianza al 95%; LDL-c = Low-density lipoprotein cholesterol; p-a = Personas-año; RTI = Razón de tasas de incidencia; Ref. = Referencia.

Anexo 14A. Evaluación de la incidencia de cinco tipos de dislipidemia (puntos de corte diagnóstico menores) entre áreas urbanas y áreas rurales*, análisis de sensibilidad

Hipercolesterolemia (≥ 200 mg/dL)**	Incidencia cruda (IC 95%) por cada 100 p-a		RTI	Modelo crudo		Modelo ajustado		
				IC 95%	valor-p	RTI	IC 95%	valor-p
<i>Urbanización</i> [†]								
Áreas urbanas	19.8	(16.5 – 23.1)	Ref.			Ref.		
Áreas rurales	20.4	(16.9 – 23.9)	1.03	0.81 – 1.31	0.795	1.22	0.90 – 1.66	0.199
LDL-c elevado (≥ 130 mg/dL)**	Incidencia cruda (IC 95%) por cada 100 p-a		RTI	Modelo crudo		Modelo ajustado		
				IC 95%	valor-p	RTI	IC 95%	valor-p
<i>Urbanización</i> [†]								
Áreas urbanas	14.3	(11.6 – 16.9)	Ref.			Ref.		
Áreas rurales	16.5	(13.3 – 19.6)	1.16	0.89 – 1.51	0.283	1.30	0.93 – 1.82	0.128
HDL-c bajo (V:<40 mg/d; M:<50 mg/dL)**	Incidencia cruda (IC 95%) por cada 100 p-a		RTI	Modelo crudo		Modelo ajustado		
				IC 95%	valor-p	RTI	IC 95%	valor-p
<i>Urbanización</i> [†]								
Áreas urbanas	10.8	(7.7 – 13.9)	Ref.			Ref.		
Áreas rurales	13.1	(9.6 – 16.5)	1.21	0.81 – 1.79	0.346	0.83	0.51 – 1.36	0.466
Colesterol no HDL elevado (≥ 160 mg/dL)**	Incidencia cruda (IC 95%) por cada 100 p-a		RTI	Modelo crudo		Modelo ajustado		
				IC 95%	valor-p	RTI	IC 95%	valor-p
<i>Urbanización</i> [†]								
Áreas urbanas	14.3	(11.5 – 17.2)	Ref.			Ref.		
Áreas rurales	13.4	(10.6 – 16.2)	0.93	0.70 – 1.25	0.643	0.90	0.62 – 1.29	0.562
Hipertrigliceridemia (≥ 150 mg/dL)**	Incidencia cruda (IC 95%) por cada 100 p-a		RTI	Modelo crudo		Modelo ajustado		
				IC 95%	valor-p	RTI	IC 95%	valor-p
<i>Urbanización</i> [†]								
Áreas urbanas	23.1	(19.6 – 26.7)	Ref.			Ref.		
Áreas rurales	20.9	(17.6 – 24.3)	0.91	0.73 – 1.13	0.385	1.00	0.77 – 1.33	0.941

* Áreas urbanas = Lima altamente urbanizada y Puno urbano; áreas rurales = Tumbes semi-urbano y Puno rural

Modelos de regresión de *Poisson* con varianzas robustas, introduciendo el tiempo de seguimiento bajo un enfoque actuarial. Estimados con valores-p < 0.05 están resaltados en **negrita.

† Modelos ajustados por urbanización y las covariables (sexo, edad, años de educación, nivel socioeconómico, migración, tabaquismo diario, consumo de alcohol de riesgo, actividad física, índice de masa corporal, hipertensión, y diabetes).

Abreviaturas: HDL-c = High-density lipoprotein cholesterol; IC 95% = Intervalos de confianza al 95%; LDL-c = Low-density lipoprotein cholesterol; p-a = Personas-año; RTI = Razón de tasas de incidencia; Ref. = Referencia.

Anexo 14B. Evaluación de la incidencia de cinco tipos de dislipidemia (puntos de corte diagnóstico mayores) entre áreas urbanas y áreas rurales*, análisis de sensibilidad

Hipercolesterolemia (≥ 240 mg/dL)**	Incidencia cruda (IC 95%) por cada 100 p-a		RTI	Modelo crudo		Modelo ajustado		
				IC 95%	valor-p	RTI	IC 95%	valor-p
<i>Urbanización</i> [†]								
Áreas urbanas	6.9	(5.4 - 8.5)	Ref.			Ref.		
Áreas rurales	7.5	(5.8 - 9.2)	1.09	0.79 - 1.49	0.604	1.23	0.81 - 1.85	0.332
LDL-c elevado (≥ 160 mg/dL)**	Incidencia cruda (IC 95%) por cada 100 p-a		RTI	Modelo crudo		Modelo ajustado		
				IC 95%	valor-p	RTI	IC 95%	valor-p
<i>Urbanización</i> [†]								
Áreas urbanas	5.4	(4.0 - 6.8)	Ref.			Ref.		
Áreas rurales	6.7	(4.9 - 8.2)	1.22	0.86 - 1.74	0.259	1.39	0.89 - 2.15	0.144
HDL-c bajo (< 40 mg/dL)**	Incidencia cruda (IC 95%) por cada 100 p-a		RTI	Modelo crudo		Modelo ajustado		
				IC 95%	valor-p	RTI	IC 95%	valor-p
<i>Urbanización</i> [†]								
Áreas urbanas	9.2	(6.9 - 11.6)	Ref.			Ref.		
Áreas rurales	9.4	(6.9 - 11.8)	1.02	0.70 - 1.47	0.927	0.89	0.58 - 1.37	0.590
Colesterol no HDL elevado (≥ 190 mg/dL)**	Incidencia cruda (IC 95%) por cada 100 p-a		RTI	Modelo crudo		Modelo ajustado		
				IC 95%	valor-p	RTI	IC 95%	valor-p
<i>Urbanización</i> [†]								
Áreas urbanas	6.5	(4.9 - 8.1)	Ref.			Ref.		
Áreas rurales	7.3	(5.6 - 9.0)	1.12	0.80 - 1.56	0.510	1.30	0.84 - 2.03	0.237
Hipertrigliceridemia (≥ 200 mg/dL)**	Incidencia cruda (IC 95%) por cada 100 p-a		RTI	Modelo crudo		Modelo ajustado		
				IC 95%	valor-p	RTI	IC 95%	valor-p
<i>Urbanización</i> [†]								
Áreas urbanas	12.9	(10.7 - 15.1)	Ref.			Ref.		
Áreas rurales	11.5	(9.3 - 13.6)	0.89	0.69 - 1.15	0.362	0.92	0.68 - 1.26	0.615

* Áreas urbanas = Lima altamente urbanizada y Puno urbano; áreas rurales = Tumbes semi-urbano y Puno rural

** Modelos de regresión de *Poisson* con varianzas robustas, introduciendo el tiempo de seguimiento bajo un enfoque actuarial. Estimados con valores-p < 0.05 están resaltados en **negrita**.

† Modelos ajustados por urbanización y las covariables (sexo, edad, años de educación, nivel socioeconómico, migración, tabaquismo diario, consumo de alcohol de riesgo, actividad física, índice de masa corporal, hipertensión, y diabetes).

Abreviaturas: HDL-c = High-density lipoprotein cholesterol; IC 95% = Intervalos de confianza al 95%; LDL-c = Low-density lipoprotein cholesterol; p-a = Personas-año; RTI = Razón de tasas de incidencia; Ref. = Referencia.

Anexo 15A. Evaluación de la incidencia de cinco tipos de dislipidemia (puntos de corte diagnóstico menores) entre áreas urbanas/semi-urbanas y el área rural de muy baja densidad*, análisis de sensibilidad

Hipercolesterolemia (≥200 mg/dL)**	Incidencia cruda (IC 95%) por cada 100 p-a			Modelo crudo		Modelo ajustado		
			RTI	IC 95%	valor-p	RTI	IC 95%	valor-p
<i>Urbanización</i> [†]								
Urbano/semi-urbano	21.1	(18.5 - 23.8)	Ref.			Ref.		
Rural de muy baja densidad	13.6	(8.2 - 19.0)	0.64	0.42 - 0.98	0.039	0.68	0.42 - 1.10	0.115
LDL-c elevado (≥130 mg/dL)**	Incidencia cruda (IC 95%) por cada 100 p-a			Modelo crudo		Modelo ajustado		
			RTI	IC 95%	valor-p	RTI	IC 95%	valor-p
<i>Urbanización</i> [†]								
Urbano/semi-urbano	16.0	(13.8 - 18.3)	Ref.			Ref.		
Rural de muy baja densidad	10.4	(5.6 - 15.2)	0.65	0.40 - 1.05	0.078	0.63	0.37 - 1.09	0.100
HDL-c bajo (V:<40 mg/d; M:<50 mg/dL)**	Incidencia cruda (IC 95%) por cada 100 p-a			Modelo crudo		Modelo ajustado		
			RTI	IC 95%	valor-p	RTI	IC 95%	valor-p
<i>Urbanización</i> [†]								
Urbano/semi-urbano	10.1	(7.8 - 12.4)	Ref.			Ref.		
Rural de muy baja densidad	24.3	(14.9 - 33.6)	2.40	1.54 - 3.76	<0.001	2.28	1.30 - 3.99	0.004
Colesterol no HDL elevado (≥160 mg/dL)**	Incidencia cruda (IC 95%) por cada 100 p-a			Modelo crudo		Modelo ajustado		
			RTI	IC 95%	valor-p	RTI	IC 95%	valor-p
<i>Urbanización</i> [†]								
Urbano/semi-urbano	14.3	(12.1 - 16.5)	Ref.			Ref.		
Rural de muy baja densidad	11.1	(6.3 - 16.1)	0.78	0.49 - 1.24	0.299	0.74	0.43 - 1.28	0.280
Hipertrigliceridemia (≥150 mg/dL)**	Incidencia cruda (IC 95%) por cada 100 p-a			Modelo crudo		Modelo ajustado		
			RTI	IC 95%	valor-p	RTI	IC 95%	valor-p
<i>Urbanización</i> [†]								
Urbano/semi-urbano	22.3	(19.6 - 24.9)	Ref.			Ref.		
Rural de muy baja densidad	20.6	(14.0 - 27.1)	0.92	0.66 - 1.30	0.647	0.93	0.63 - 1.37	0.708

* Áreas urbanas/semi-urbanas = Lima altamente urbanizada, Puno urbano, Tumbes semi-urbano; área rural de muy baja densidad = Puno rural

Modelos de regresión de *Poisson* con varianzas robustas, introduciendo el tiempo de seguimiento bajo un enfoque actuarial. Estimados con valores-p <0.05 están resaltados en **negrita.

[†] Modelos ajustados por urbanización y las covariables (sexo, edad, años de educación, nivel socioeconómico, migración, tabaquismo diario, consumo de alcohol de riesgo, actividad física, índice de masa corporal, hipertensión, y diabetes).

Abreviaturas: HDL-c = High-density lipoprotein cholesterol; IC 95% = Intervalos de confianza al 95%; LDL-c = Low-density lipoprotein cholesterol; p-a = Personas-año; RTI = Razón de tasas de incidencia; Ref. = Referencia.

Anexo 15B. Evaluación de la incidencia de cinco tipos de dislipidemia (puntos de corte diagnóstico mayores) entre áreas urbanas/semi-urbanas y el área rural de muy baja densidad*, análisis de sensibilidad

Hipercolesterolemia (≥240 mg/dL)**	Incidencia cruda (IC 95%) por cada 100 p-a		RTI	Modelo crudo		Modelo ajustado		
				IC 95%	valor-p	RTI	IC 95%	valor-p
<i>Urbanización†</i>								
Urbano/semi-urbano	7.4	(6.2 - 8.6)	Ref.			Ref.		
Rural de muy baja densidad	5.7	(2.6 - 8.8)	0.77	0.43 - 1.35	0.359	0.88	0.47 - 1.65	0.695
LDL-c elevado	Incidencia cruda (IC 95%) por cada 100 p-a		RTI	Modelo crudo		Modelo ajustado		
				IC 95%	valor-p	RTI	IC 95%	valor-p
<i>Urbanización†</i>								
Urbano/semi-urbano	6.3	(5.2 - 7.4)	Ref.			Ref.		
Rural de muy baja densidad	3.1	(0.8 - 5.4)	0.49	0.23 - 1.06	0.070	0.66	0.28 - 1.52	0.325
HDL-c bajo	Incidencia cruda (IC 95%) por cada 100 p-a		RTI	Modelo crudo		Modelo ajustado		
				IC 95%	valor-p	RTI	IC 95%	valor-p
<i>Urbanización†</i>								
Urbano/semi-urbano	8.1	(6.4 - 9.8)	Ref.			Ref.		
Rural de muy baja densidad	18.2	(11.3 - 25.1)	2.25	1.46 - 3.47	<0.001	2.67	1.54 - 4.61	<0.001
Colesterol no HDL elevado	Rural de muy baja densidad		RTI	Modelo crudo		Modelo ajustado		
				IC 95%	valor-p	RTI	IC 95%	valor-p
<i>Urbanización†</i>								
Urbano/semi-urbano	7.2	(5.9 - 8.5)	Ref.			Ref.		
Rural de muy baja densidad	4.5	(17.0 - 7.3)	0.62	0.33 - 1.18	0.148	0.63	0.31 - 1.29	0.206
Hipertrigliceridemia	Incidencia cruda (IC 95%) por cada 100 p-a		RTI	Modelo crudo		Modelo ajustado		
				IC 95%	valor-p	RTI	IC 95%	valor-p
<i>Urbanización†</i>								
Urbano/semi-urbano	11.9	(11.9 - 13.5)	Ref.			Ref.		
Rural de muy baja densidad	14.7	(9.6 - 19.9)	1.24	0.85 - 1.80	0.258	1.52	0.98 - 2.37	0.061

* Áreas urbanas/semi-urbanas = Lima altamente urbanizada, Puno urbano, Tumbes semi-urbano; área rural de muy baja densidad = Puno rural

** Modelos de regresión de *Poisson* con varianzas robustas, introduciendo el tiempo de seguimiento bajo un enfoque actuarial. Estimados con valores-p <0.05 están resaltados en **negrita**.

† Modelos ajustados por urbanización y las covariables (sexo, edad, años de educación, nivel socioeconómico, migración, tabaquismo diario, consumo de alcohol de riesgo, actividad física, índice de masa corporal, hipertensión, y diabetes).

Abreviaturas: HDL-c = High-density lipoprotein cholesterol; IC 95% = Intervalos de confianza al 95%; LDL-c = Low-density lipoprotein cholesterol; p-a = Personas-año; RTI = Razón de tasas de incidencia; Ref. = Referencia.

Anexo 16A. Asociación entre urbanización y altitud con la incidencia de cinco tipos de dislipidemia (puntos de cortes diagnóstico menores), análisis de sensibilidad solo en pacientes no migrantes*

	Hipercolesterolemia (≥200 mg/dL)*		Incidencia cruda (IC 95%) por cada 100 p-a			Modelo crudo			Modelo ajustado		
			RTI	IC 95%	valor-p	RTI	IC 95%	valor-p			
Urbanización†											
Altamente urbanizado	10.2	(3.6 - 16.9)	Ref.			Ref.					
Urbano	24.2	(16.0 - 32.4)	2.37	1.13 - 4.93	0.022	2.09	0.97 - 4.50	0.060			
Semi-urbano	20.1	(14.9 - 25.3)	1.96	0.97 - 3.96	0.059	2.07	0.97 - 4.42	0.062			
Rural	13.1	(7.8 - 18.5)	1.28	0.59 - 2.77	0.527	1.50	0.62 - 3.63	0.370			
Altitud‡											
Baja altitud	17.8	(13.5 - 22.0)	Ref.			Ref.					
Altitud elevada	17.9	(13.3 - 22.7)	1.01	0.71 - 1.44	0.949	1.04	0.67 - 1.62	0.853			
LDL-c elevado (≥130 mg/dL)*											
Urbanización†											
Altamente urbanizado	8.0	(2.5 - 13.6)	Ref.			Ref.					
Urbano	14.5	(8.4 - 20.5)	1.81	0.80 - 4.05	0.152	1.54	0.67 - 3.51	0.310			
Semi-urbano	17.4	(14.8 - 22.0)	2.17	1.04 - 4.56	0.040	2.04	0.90 - 4.62	0.086			
Rural	9.8	(5.2 - 14.5)	1.23	0.53 - 2.84	0.633	1.22	0.48 - 3.10	0.683			
Altitud‡											
Baja altitud	15.2	(11.4 - 18.9)	Ref.			Ref.					
Altitud elevada	12.0	(8.3 - 15.8)	0.79	0.53 - 1.18	0.251	0.79	0.50 - 1.25	0.322			
HDL-c bajo (V:<40 mg/d; M:<50 mg/dL)*											
Urbanización†											
Altamente urbanizado	5.8	(0.1 - 11.4)	Ref.			Ref.					
Urbano	20.2	(10.6 - 29.8)	3.50	1.18 - 10.41	0.024	4.22	1.17 - 15.13	0.027			
Semi-urbano	9.6	(5.8 - 13.6)	1.66	0.57 - 4.83	0.349	1.49	0.43 - 5.15	0.528			
Rural	22.0	(13.2 - 30.9)	3.82	1.33 - 11.03	0.013	4.06	1.18 - 13.92	0.026			
Altitud‡											
Baja altitud	8.7	(5.4 - 12.0)	Ref.			Ref.					
Altitud elevada	21.2	(14.7 - 27.8)	2.44	1.49 - 3.99	<0.001	2.96	1.72 - 5.08	<0.001			
Colesterol no HDL elevado (≥160 mg/dL)*											
Urbanización†											
Altamente urbanizado	10.0	(3.5 - 16.6)	Ref.			Ref.					
Urbano	16.9	(10.0 - 23.8)	1.69	0.78 - 3.64	0.184	1.51	0.68 - 3.35	0.309			
Semi-urbano	14.0	(9.8 - 18.3)	1.40	0.68 - 2.85	0.363	1.38	0.61 - 3.08	0.438			
Rural	10.7	(5.9 - 15.5)	0.06	0.48 - 2.35	0.879	1.01	0.39 - 2.61	0.978			
Altitud‡											
Baja altitud	13.1	(9.5 - 16.7)	Ref.			Ref.					
Altitud elevada	13.4	(9.3 - 17.4)	1.02	0.68 - 1.54	0.919	0.99	0.60 - 1.61	0.959			
Hipertrigliceridemia (≥150 mg/dL)*											
Urbanización†											
Altamente urbanizado	15.1	(7.5 - 22.8)	Ref.			Ref.					
Urbano	32.5	(22.8 - 42.2)	2.15	1.20 - 3.87	0.010	1.96	1.08 - 3.57	0.027			
Semi-urbano	19.6	(15.1 - 24.2)	1.30	0.75 - 2.26	0.356	1.34	0.75 - 2.42	0.324			
Rural	19.4	(13.0 - 25.7)	1.28	0.70 - 2.34	0.417	1.21	0.62 - 2.33	0.577			
Altitud‡											
Baja altitud	18.6	(14.7 - 22.6)	Ref.			Ref.					
Altitud elevada	24.8	(19.3 - 30.2)	1.33	0.98 - 1.80	0.069	1.22	0.88 - 1.71	0.233			

*Modelos de regresión de *Poisson* con varianzas robustas, introduciendo el tiempo de seguimiento bajo un enfoque actuarial. Estimados con valores-p <0.05 están resaltados en **negrita**.

† Modelos ajustados por urbanización y las covariables (sexo, edad, años de educación, nivel socioeconómico, migración, tabaquismo diario, consumo de alcohol de riesgo, actividad física, índice de masa corporal, hipertensión, y diabetes).

‡ Modelos ajustados por altitud y las covariables.

Abreviaturas: HDL-c = High-density lipoprotein cholesterol; IC 95% = Intervalos de confianza al 95%; LDL-c = Low-density lipoprotein cholesterol; M: Mujeres; p-a = Personas-año; RTI = Razón de tasas de incidencia; Ref. = Referencia; V: Varones.

Anexo 16B. Asociación entre urbanización y altitud con la incidencia de cinco tipos de dislipidemia (puntos de cortes diagnóstico mayores), análisis de sensibilidad solo en pacientes no migrantes*

Hipercolesterolemia (≥240 mg/dL)*	Incidencia cruda (IC 95%) por cada 100 p-a		RTI	Modelo crudo		Modelo ajustado		
				IC 95%	valor-p	RTI	IC 95%	valor-p
Urbanización†								
Altamente urbanizado	10.7	(5.3 - 16.2)	Ref.			Ref.		
Urbano	4.6	(1.8 - 7.5)	0.43	0.19 - 0.95	0.038	0.44	0.19 - 1.01	0.053
Semi-urbano	6.7	(4.6 - 9.1)	0.64	0.35 - 1.17	0.144	0.66	0.34 - 1.27	0.213
Rural	5.7	(2.6 - 8.8)	0.53	0.25 - 1.10	0.090	0.60	0.27 - 1.34	0.215
Altitud‡								
Baja altitud	7.7	(5.6 - 9.8)	Ref.			Ref.		
Altitud elevada	5.2	(3.1 - 7.3)	0.67	0.41 - 1.10	0.111	0.69	0.40 - 1.20	0.191
LDL-c elevado (≥160 mg/dL)*								
Incidencia cruda (IC 95%) por cada 100 p-a			RTI	Modelo crudo		Modelo ajustado		
Urbanización†								
Altamente urbanizado	9.9	(4.8 - 15.2)	Ref.			Ref.		
Urbano	2.7	(0.5 - 4.9)	0.27	0.10 - 0.70	0.007	0.27	0.10 - 0.74	0.011
Semi-urbano	6.3	(4.1 - 8.5)	0.63	0.34 - 1.18	0.149	0.55	0.27 - 1.11	0.094
Rural	3.1	(0.8 - 5.4)	0.31	0.13 - 0.77	0.012	0.33	0.12 - 0.93	0.036
Altitud‡								
Baja altitud	7.1	(5.1 - 9.1)	Ref.			Ref.		
Altitud elevada	2.9	(1.3 - 4.5)	0.41	0.22 - 0.76	0.005	0.46	0.23 - 0.91	0.027
HDL-c bajo (<40 mg/dL)*								
Incidencia cruda (IC 95%) por cada 100 p-a			RTI	Modelo crudo		Modelo ajustado		
Urbanización†								
Altamente urbanizado	4.2	(0.8 - 8.3)	Ref.			Ref.		
Urbano	15.2	(8.4 - 22.1)	3.64	1.24 - 10.71	0.019	3.92	1.08 - 14.24	0.038
Semi-urbano	6.9	(4.0 - 9.8)	1.65	0.57 - 4.79	0.357	1.57	0.45 - 5.45	0.476
Rural	16.7	(10.3 - 23.3)	4.00	1.39 - 11.52	<0.001	4.47	1.30 - 15.35	0.017
Altitud‡								
Baja altitud	6.3	(3.9 - 8.7)	Ref.			Ref.		
Altitud elevada	16.0	(11.3 - 20.8)	2.56	1.57 - 4.16	<0.001	2.89	1.71 - 4.88	<0.001
Colesterol no HDL elevado (≥190 mg/dL)*								
Incidencia cruda (IC 95%) por cada 100 p-a			RTI	Modelo crudo		Modelo ajustado		
Urbanización†								
Altamente urbanizado	7.5	(2.9 - 12.2)	Ref.			Ref.		
Urbano	6.3	(2.9 - 9.8)	0.84	0.37 - 1.92	0.682	0.84	0.35 - 2.00	0.694
Semi-urbano	6.7	(4.4 - 9.0)	0.89	0.44 - 1.81	0.748	1.00	0.47 - 2.11	0.992
Rural	4.5	(1.7 - 7.3)	0.60	0.25 - 1.43	0.248	0.73	0.27 - 1.97	0.537
Altitud‡								
Baja altitud	6.9	(4.8 - 8.9)	Ref.			Ref.		
Altitud elevada	5.4	(3.2 - 7.6)	0.78	0.47 - 1.30	0.341	0.79	0.43 - 1.45	0.449
Hipertrigliceridemia (≥200 mg/dL)*								
Incidencia cruda (IC 95%) por cada 100 p-a			RTI	Modelo crudo		Modelo ajustado		
Urbanización†								
Altamente urbanizado	12.9	(6.9 - 18.9)	Ref.			Ref.		
Urbano	14.9	(9.4 - 20.6)	1.16	0.64 - 2.09	0.626	1.19	0.65 - 2.17	0.571
Semi-urbano	10.0	(7.2 - 12.9)	0.78	0.45 - 1.33	0.356	0.81	0.45 - 1.46	0.486
Rural	13.2	(8.4 - 18.1)	1.02	0.57 - 1.84	0.943	1.35	0.67 - 2.72	0.395
Altitud‡								
Baja altitud	10.7	(8.1 - 13.2)	Ref.			Ref.		
Altitud elevada	14.0	(10.4 - 17.7)	1.31	0.92 - 1.87	0.130	1.47	1.00 - 2.18	0.053

*Modelos de regresión de *Poisson* con varianzas robustas, introduciendo el tiempo de seguimiento bajo un enfoque actuarial. Estimados con valores-p <0.05 están resaltados en **negrita**.

† Modelos ajustados por urbanización y las covariables (sexo, edad, años de educación, nivel socioeconómico, migración, tabaquismo diario, consumo de alcohol de riesgo, actividad física, índice de masa corporal, hipertensión, y diabetes).

‡ Modelos ajustados por altitud y las covariables.

Abreviaturas: HDL-c = High-density lipoprotein cholesterol; IC 95% = Intervalos de confianza al 95%; LDL-c = Low-density lipoprotein cholesterol; p-a = Personas-año; RTI = Razón de tasas de incidencia; Ref. = Referencia.

Anexo 17A. Resumen de estudios transversales que reportaron relación inversa entre altitud y algún tipo de dislipidemia

Primer autor (Referencia)	Año	País	Resultado	Tipo de dislipidemia	Población	Notas
Huang X (30)	2020	China	↓ Prevalencia	Dislipidemia	5,053 adultos de Derong, Provincia de Chichuan (límite sudeste de la meseta del Tibet), en participantes que residieron a altitudes entre 2,060 hasta 3,820 m.s.n.m. Los participantes residieron en zonas rurales o en municipios	No se incluyó población de baja altitud (todos los participantes vivieron por encima de los 2,000 m.s.n.m.).
Xu S (31)	2015	China	↓ Prevalencia	Dislipidemia	1,659 adultos ≥18 años de Changdu, Tibet, China. Se incluyeron 3 condados en los que se incluyó un total de 12 municipios y un total de 36 villas cercanas a los municipios en la región de Chandu con altitudes que oscilaron entre 3,200 a 4,500 m.s.n.m.	No se incluyó población de baja altitud (todos los participantes vivieron por encima de los 3,000 m.s.n.m.). Ajuste de los modelos fue solo por edad.
Lopez-Pascual A (29)	2018	Ecuador	↓ Prevalencia	Hipercolesterolemia	260 universitarios ≥20 años de la costa (Guayaquil y el Triunfo, nivel del mar, 4 a 6 m.s.n.m.) o de los andes (altitud elevada de 2,758–2,787 m.s.n.m.)	Se incluyó solo estudiantes profesionales
Riyami NBA (25)	2015	Omán	↑ Media	HDL-c	280 sujetos Omani Arab (genéticamente similares, a diferentes altitudes) de Birkat Al-Moz (n=140) a baja altitud (700 m.s.n.m.) y de Jabal Al Akhdar (n=140) a baja altitud (por encima de 2,000 m.s.n.m.)	Pacientes genéticamente similares que fueron reclutados en el hospital.
Pajuelo J (27)	2012	Perú	↓ Prevalencia ↓ Prevalencia	HDL-c bajo Hipertrigliceridemia	3,384 adultos ≥20 años que residieron a <1,000 m.s.n.m. (n=2,425) o >3,000 m.s.n.m. (n=959).	No se presentan estimados ajustados (se reportó análisis bivariado). No se describen las características sociodemográficas de los sujetos (más allá de sexo y edad)
Coello SD (26)	2000	España	↑ Media	HDL-c	594 adultos (30-64 años) de la Isla de El Hierro, Islas Canarias (altitud máxima de 1,050 m.s.n.m.)	No se incluyó población de altitud elevada (todos los participantes vivieron por debajo de los 1,050 m.s.n.m.).
Lazo M (28)	2017	Perú	↓ Prevalencia	No HDL-c elevado	3037 participantes en Lima, Tumbes and Puno que viven a menos de 1050 m.s.n.m.	Análisis transversal del estudio CRONICAS

Anexo 17B. Resumen de estudios transversales que reportaron relación directa entre altitud y algún tipo de dislipidemia

Primer autor (Referencia)	Año	País	Resultado	Tipo de dislipidemia	Población	Notas
Temte JL (33)	1996	Estados Unidos	↑ Media	Colesterol total	306 pacientes de dos consultorios de medicina de familia de Madison (264 m.s.n.m.) y Leadville (3,105 m.s.n.m.) pareados por edad y sexo.	Pacientes reclutados en el hospital. No se realiza comparación de características de los sujetos. No se describen las características sociodemográficas de los sujetos (más allá de sexo y edad). No se presentan estimados ajustados (se reportó análisis bivariado).
			↑ Media	Triglicéridos		
Riyami NBA (25)	2015	Omán	↑ Media	Colesterol total	280 sujetos Omani Arab (genéticamente similares, a diferentes altitudes) de Birkat Al-Moz (n=140) a baja altitud (700 m.s.n.m.) y de Jabal Al Akhdar (n=140) a baja altitud (por encima de 2,000 m.s.n.m.)	Pacientes genéticamente similares que fueron reclutados en el hospital.
Tyrovolas S (32)	2012	Islas Mediterráneas	↑ Prevalencia	Hipercolesterolemia	1,959 adultos mayores (65-100 años) de 15 islas mediterráneas. Se consideró altitud elevada por encima de los 400 m.s.n.m. (máxima altitud fue 800 m.s.n.m.)	No se incluyó población de altitud elevada (todos los participantes vivieron por debajo de los 800 m.s.n.m.).
Hirschler V (34)	2016	Argentina y Estados Unidos	↑ Prevalencia	HDL-c bajo	1,232 escolares (4-14 años) de San Antonio de los Cobres y 2,151 de Estados Unidos	Población pediátrica. Compara poblaciones de dos países distintos.
Hirschler V (35)	2012	Argentina	↑ Prevalencia	HDL-c bajo	933 niños de San Antonio de los Cobres (n = 330; comunidad pequeña localizada en la zona montañosa de la Provincia de Salta a 3,750 m.s.n.m.) y de Buenos Aires (n = 603)	Población pediátrica. Compara zona urbana (Buenos Aires) a baja altitud con zona rural a altitud elevada (San Antonio de los Cobres)
			↑ Prevalencia	Hipertrigliceridemia		
Hirschler V (36)	2018	Argentina	↓ Media	HDL-c	142 escolares de San Antonio de los Cobres (3,750 m.s.n.m.) y 171 de Chicoana (1,400 m.s.n.m.). Fueron seleccionados de colegios de similar estatus socioeconómico.	Población pediátrica
			↑ Media	Triglicéridos		
Baracco R (37)	2007	Perú	↑ Prevalencia	Hipertrigliceridemia	97 participantes de San Pedro de Cajas (4,100 m.s.n.m.) y 172 del Rímac (100 m.s.n.m.)	Estimados ajustados por edad, sexo y altitud.

Anexo 18A. Asociación entre urbanización y altitud con la incidencia acumulada de cinco tipos de dislipidemia (puntos de cortes diagnóstico menores)*

Hipercolesterolemia (≥200 mg/dL)*	Incidencia acumulada		Modelo crudo			Modelo ajustado		
	cruda (IC 95%) a		RR	IC 95%	valor-p	RR	IC 95%	valor-p
Urbanización[†]								
Altamente urbanizado	20.3	(16.6 - 23.9)	Ref.			Ref.		
Urbano	20.9	(15.3 - 26.5)	1.03	0.75 - 1.43	0.851	0.96	0.68 - 1.38	0.844
Semi-urbano	24.1	(20.0 - 28.1)	1.19	0.93 - 1.52	0.172	1.30	0.98 - 1.73	0.071
Rural	11.5	(7.2 - 15.7)	0.57	0.38 - 0.85	0.007	0.65	0.39 - 1.06	0.083
Altitud[‡]								
Baja altitud	22.1	(19.4 - 24.8)	Ref.			Ref.		
Altitud elevada	15.9	(12.5 - 19.5)	0.72	0.56 - 0.93	0.012	0.71	0.53 - 0.95	0.019
LDL-c elevado (≥130 mg/dL)*								
Incidencia acumulada		Modelo crudo			Modelo ajustado			
cruda (IC 95%) a		RR	IC 95%	valor-p	RR	IC 95%	valor-p	
Urbanización[†]								
Altamente urbanizado	15.8	(12.6 - 18.9)	Ref.			Ref.		
Urbano	12.5	(8.1 - 16.9)	0.79	0.53 - 1.19	0.263	0.77	0.49 - 1.18	0.231
Semi-urbano	19.4	(15.8 - 23.1)	1.23	0.93 - 1.62	0.139	1.31	0.95 - 1.81	0.100
Rural	8.2	(4.6 - 11.9)	0.52	0.32 - 0.85	0.009	0.53	0.31 - 0.96	0.034
Altitud[‡]								
Baja altitud	17.5	(15.1 - 19.9)	Ref.			Ref.		
Altitud elevada	10.3	(7.5 - 13.2)	0.59	0.43 - 0.81	0.001	0.56	0.40 - 0.79	0.001
HDL-c bajo (V:<40 mg/d; M:<50 mg/dL)*								
Incidencia acumulada		Modelo crudo			Modelo ajustado			
cruda (IC 95%) a		RR	IC 95%	valor-p	RR	IC 95%	valor-p	
Urbanización[†]								
Altamente urbanizado	7.1	(4.1 - 10.1)	Ref.			Ref.		
Urbano	20.3	(13.3 - 27.3)	2.85	1.66 - 4.92	<0.001	2.99	1.61 - 5.56	0.001
Semi-urbano	9.8	(6.4 - 13.3)	1.38	0.79 - 2.39	0.251	1.16	0.63 - 2.14	0.631
Rural	17.6	(11.4 - 23.7)	2.47	1.43 - 4.27	0.001	2.27	1.15 - 4.48	0.019
Altitud[‡]								
Baja altitud	8.5	(6.2 - 10.8)	Ref.			Ref.		
Altitud elevada	18.8	(14.2 - 23.5)	2.22	1.54 - 3.20	<0.001	2.37	1.54 - 3.64	<0.001
Colesterol no HDL elevado (≥160 mg/dL)*								
Incidencia acumulada		Modelo crudo			Modelo ajustado			
cruda (IC 95%) a		RR	IC 95%	valor-p	RR	IC 95%	valor-p	
Urbanización[†]								
Altamente urbanizado	14.6	(11.4 - 17.8)	Ref.			Ref.		
Urbano	15.2	(10.2 - 20.2)	1.04	0.70 - 1.55	0.834	0.92	0.59 - 1.43	0.725
Semi-urbano	15.1	(11.7 - 18.5)	1.03	0.75 - 1.42	0.839	0.96	0.66 - 1.39	0.840
Rural	9.3	(5.5 - 13.0)	0.63	0.39 - 1.00	0.054	0.56	0.32 - 0.99	0.049
Altitud[‡]								
Baja altitud	14.8	(12.5 - 17.2)	Ref.			Ref.		
Altitud elevada	12.0	(8.9 - 15.1)	0.81	0.59 - 1.09	0.174	0.77	0.54 - 1.09	0.139
Hipertrigliceridemia (≥150 mg/dL)*								
Incidencia acumulada		Modelo crudo			Modelo ajustado			
cruda (IC 95%) a		RR	IC 95%	valor-p	RR	IC 95%	valor-p	
Urbanización[†]								
Altamente urbanizado	21.3	(17.6 - 24.9)	Ref.			Ref.		
Urbano	29.1	(22.9 - 35.3)	1.37	1.04 - 1.79	0.026	1.36	0.99 - 1.85	0.055
Semi-urbano	22.5	(18.9 - 26.1)	1.05	0.83 - 1.34	0.650	1.19	0.91 - 1.56	0.212
Rural	16.7	(11.9 - 21.5)	0.79	0.56 - 1.09	0.157	0.89	0.59 - 1.22	0.562
Altitud[‡]								
Baja altitud	21.9	(19.3 - 24.5)	Ref.			Ref.		
Altitud elevada	22.6	(18.6 - 26.5)	1.03	0.83 - 1.27	0.793	1.02	0.80 - 1.29	0.866

*Modelos de regresión de Poisson con varianzas robustas. Estimados con valores-p <0.05 están resaltados en **negrita**.

Modelos ajustados por urbanización y las covariables (sexo, edad, años de educación, nivel socioeconómico, migración, tabaquismo diario, consumo de alcohol de riesgo, actividad física, índice de masa corporal, hipertensión, y diabetes).

‡ Modelos ajustados por altitud y las covariables.

Abreviaturas: HDL-c = High-density lipoprotein cholesterol; IC 95% = Intervalos de confianza al 95%; LDL-c = Low-density lipoprotein cholesterol; M: Mujeres; p-a = Personas-año; RR = Riesgo relativo; Ref. = Referencia; V: Varones.

Anexo 18B. Asociación entre urbanización y altitud con la incidencia acumulada de cinco tipos de dislipidemia (puntos de cortes diagnóstico mayores)*

Hipercolesterolemia (≥240 mg/dL)*	Incidencia acumulada cruda (IC 95%) a		RR	Modelo crudo		Modelo ajustado		
				IC 95%	valor-p	RR	IC 95%	valor-p
<i>Urbanización†</i>								
Altamente urbanizado	8.1	(6.2 - 10.1)	Ref.			Ref.		
Urbano	4.8	(2.4 - 7.1)	0.59	0.34 - 1.02	0.060	0.65	0.35 - 1.21	0.177
Semi-urbano	8.4	(6.4 - 10.4)	1.04	0.74 - 1.46	0.815	1.13	0.73 - 1.75	0.575
Rural	4.3	(2.0 - 6.7)	0.54	0.29 - 0.96	0.037	0.66	0.33 - 1.34	0.249
<i>Altitud‡</i>								
Baja altitud	8.3	(6.8 - 9.7)	Ref.			Ref.		
Altitud elevada	4.6	(2.9 - 6.2)	0.55	0.37 - 0.82	0.004	0.61	0.39 - 0.95	0.028
LDL-c elevado (≥160 mg/dL)*	Incidencia acumulada cruda (IC 95%) a		RR	Modelo crudo		Modelo ajustado		
				IC 95%	valor-p	RR	IC 95%	valor-p
<i>Urbanización†</i>								
Altamente urbanizado	6.4	(4.7 - 8.2)	Ref.			Ref.		
Urbano	3.5	(1.5 - 5.5)	0.54	0.29 - 1.03	0.060	0.56	0.27 - 1.15	0.113
Semi-urbano	7.9	(5.9 - 9.9)	1.24	0.86 - 1.78	0.255	1.26	0.79 - 2.02	0.329
Rural	2.4	(0.6 - 4.2)	0.37	0.17 - 0.82	0.013	0.53	0.21 - 1.34	0.180
<i>Altitud‡</i>								
Baja altitud	7.2	(5.9 - 8.5)	Ref.			Ref.		
Altitud elevada	2.9	(1.6 - 4.3)	0.41	0.25 - 0.67	<0.001	0.47	0.27 - 0.82	0.007
HDL-c bajo (<40 mg/dL)*	Incidencia acumulada cruda (IC 95%) a		RR	Modelo crudo		Modelo ajustado		
				IC 95%	valor-p	RR	IC 95%	valor-p
<i>Urbanización†</i>								
Altamente urbanizado	7.1	(4.7 - 9.6)	Ref.			Ref.		
Urbano	15.1	(9.9 - 20.2)	2.11	1.30 - 3.41	0.002	2.23	1.29 - 3.86	0.004
Semi-urbano	6.9	(4.5 - 9.3)	0.97	0.59 - 1.58	0.892	0.96	0.55 - 1.68	0.896
Rural	13.4	(8.7 - 18.1)	1.88	1.15 - 3.06	0.011	2.27	1.21 - 4.26	0.010
<i>Altitud‡</i>								
Baja altitud	7.0	(5.3 - 8.7)	Ref.			Ref.		
Altitud elevada	14.2	(10.7 - 17.7)	2.02	1.43 - 2.86	<0.001	2.30	1.54 - 3.43	<0.001
Colesterol no HDL elevado (≥190 mg/dL)*	Incidencia acumulada cruda (IC 95%) a		RR	Modelo crudo		Modelo ajustado		
				IC 95%	valor-p	RR	IC 95%	valor-p
<i>Urbanización†</i>								
Altamente urbanizado	7.0	(5.1 - 8.9)	Ref.			Ref.		
Urbano	6.1	(3.4 - 8.8)	0.87	0.51 - 1.46	0.592	0.95	0.53 - 1.73	0.877
Semi-urbano	8.6	(6.5 - 10.7)	1.22	0.85 - 1.75	0.279	1.40	0.91 - 2.17	0.128
Rural	3.4	(1.3 - 5.5)	0.49	0.25 - 0.96	0.036	0.57	0.26 - 1.26	0.166
<i>Altitud‡</i>								
Baja altitud	7.8	(6.4 - 9.2)	Ref.			Ref.		
Altitud elevada	4.8	(3.1 - 6.5)	0.61	0.41 - 0.92	0.018	0.63	0.39 - 0.99	0.049
Hipertrigliceridemia (≥200 mg/dL)*	Incidencia acumulada cruda (IC 95%) a		RR	Modelo crudo		Modelo ajustado		
				IC 95%	valor-p	RR	IC 95%	valor-p
<i>Urbanización†</i>								
Altamente urbanizado	12.5	(10.0 - 14.9)	Ref.			Ref.		
Urbano	14.9	(10.8 - 19.0)	1.19	0.85 - 1.68	0.306	1.15	0.78 - 1.69	0.468
Semi-urbano	11.2	(8.8 - 13.6)	0.89	0.67 - 1.19	0.466	0.93	0.67 - 1.30	0.679
Rural	11.3	(7.6 - 14.9)	0.90	0.62 - 1.32	0.595	1.11	0.68 - 1.79	0.677
<i>Altitud‡</i>								
Baja altitud	11.9	(10.1 - 13.6)	Ref.			Ref.		
Altitud elevada	13.1	(10.3 - 15.9)	1.11	0.86 - 1.42	0.442	1.18	0.88 - 1.58	0.271

*Modelos de regresión de *Poisson* con varianzas robustas. Estimados con valores-p <0.05 están resaltados en **negrita**.

† Modelos ajustados por urbanización y las covariables (sexo, edad, años de educación, nivel socioeconómico, migración, tabaquismo diario, consumo de alcohol de riesgo, actividad física, índice de masa corporal, hipertensión, y diabetes).

‡ Modelos ajustados por altitud y las covariables.

Abreviaturas: HDL-c = High-density lipoprotein cholesterol; IC 95% = Intervalos de confianza al 95%; LDL-c = Low-density lipoprotein cholesterol; p-a = Personas-año; RR = Riesgo relativo; Ref. = Referencia.

ABREVIATURAS

DS	:	Desviación estándar.
ECVs	:	Enfermedades cardiovasculares.
HDL-c	:	High-density lipoprotein cholesterol.
IC 95%	:	Intervalo de confianza al 95%.
IDL-c	:	Intermediate density lipoprotein cholesterol.
IMC	:	Índice de Masa Corporal.
IPAQ	:	International Physical Activity Questionnaire.
LDL-c	:	Low-density lipoprotein cholesterol.
m.s.n.m.	:	Metros sobre el nivel de mar.
No HDL-c	:	Non-high-density lipoprotein cholesterol.
RTI	:	Razón de tasas de incidencia.
TC	:	Total Cholesterol.
VLDL-c	:	Very low-density lipoprotein cholesterol.