Documento descargado de http://www.elsevier.es el 19/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

Med Clin (Barc). 2012;**139(4)**:150–156

MEDICINA CLINICA

www.elsevier.es/medicinaclinica

Original

Síndrome metabólico y complicaciones cardiovasculares en el paciente hipertenso

José Antonio Costa [a], Enrique Rodilla [a,b], Joaquín Cardona [a,b], Carmen González [c] y José María Pascual [a,b,d,*]

[a] *Unidad de Hipertensión y Riesgo Vascular, Medicina Interna, Hospital de Sagunto, Agencia Valenciana de Salud, Sagunto, Valencia, España*
[b] *CIBER 03/06 Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición, ISC III, Madrid, España*
[c] *Servicio de Medicina Preventiva, Hospital de Sagunto, Agencia Valenciana de Salud, Sagunto, Valencia, España*
[d] *Departamento de Medicina, Universidad de Valencia, Valencia, España*

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Recibido el 15 de marzo de 2011
Aceptado el 10 de mayo de 2011
On-line el 2 de agosto de 2011

Palabras clave:
Síndrome Metabólico. Enfermedad cardiovascular. Factores de riesgo cardiovascular

RESUMEN

Fundamento y objetivos: Valorar la importancia del síndrome metabólico (SM) como indicador predictivo de enfermedad cardiovascular (ECV) en hipertensos en prevención primaria.
Pacientes y método: Estudio longitudinal retrospectivo en 2410 hipertensos no diabéticos (52% mujeres, 43% con SM), sin historia previa de ECV, con una mediana de seguimiento de 4,5 (intervalo intercuartílico [IIQ] 2,2-7,3) años, con un seguimiento total de 13096 pacientes-año.
Resultados: Los pacientes con SM no tuvieron más riesgo de presentar una primera ECV durante el seguimiento (hazard ratio [HR] 1,19; intervalo de confianza del 95% [IC 95%] 0,89-1,58; p = 0,292). Un total de 183 (7,5%) pacientes tuvieron una ECV, 88 en los de SM y 95 en el resto, con una incidencia similar, 15,4 pacientes-año (IC 95% 12,4-19,0) y 13,0 pacientes-año (IC 95% 10,5-15,9), respectivamente (p = 0,279). En un análisis multivariado, la edad (HR 1,08; IC 95% 1,07-1,10; p = 0,001), ser varón (HR 1,77; IC 95% 1,27-2,45; p = 0,001) y tabaquismo (HR 2,95; IC 95% 2,01-4,34; p = 0,001) al inicio del seguimiento, junto a presión arterial sistólica ≥160 mm Hg (HR 1,83; IC 95% 1,17-2,89; p = 0,009) y colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (colesterol LDL) ≥160 mg/dl (HR 1,58; IC 95% 1,05-2,38; p = 0,029) durante el seguimiento, se asociaron a la aparición de ECV.
Conclusiones: El diagnóstico de SM no mostró una aportación significativa a los factores clásicos de riesgo cardiovascular como predictor de ECV, en hipertensos no diabéticos en prevención primaria. La presión arterial sistólica ≥160 mm Hg y el colesterol LDL ≥160 mg/dl durante el seguimiento sí que se asociaron a la aparición de ECV.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Metabolic Syndrome as a marker of cardiovascular events in hypertensives in primary prevention

Keywords:
Metabolic syndrome. Cardiovascular risk factors. Cardiovascular disease

ABSTRACT

Background and objectives: The aim of this study was to assess the impact of metabolic syndrome (MS) as a predictor of cardiovascular events (CVE) in hypertensives in primary prevention.
Patients and methods: This retrospective study involved 2410 non-diabetic, hypertensive patients (52% women, 43% with MS), without previous CVE. The total follow-up was 13096 patient-years with a median of 4,5 years (IIQ; 2,2-7,3).
Results: Patients with metabolic syndrome did not have more risk of CVE (HR 1,19; CI 95%:0,89-1,58; p = 0,292), 183 patients had a CVE, 88 in patients with MS (15,4; CI 95%:12,4-19,0 patients-years), and 95 in patients without MS (13,0; CI 95%:10,5-15,9 patients/years) (p = 0,279). In a multivariate analysis corrected for other factors, only age (HR 1,08; CI 95%: 1,07-1,10; p = 0,001), male gender (HR 1,77; CI 95%: 1,27-2,45; p = 0,001), smoking (HR 2,95; CI 95%: 2,01-4,34; p = 0,001) at the beginning, and values of systolic arterial pressure ≥160 mm Hg (HR 1,83; CI 95%: 1,17-2,89; p = 0,009) and cholesterol-low density lipoproteins ≥160 mg/dl (HR 1,58; CI 95%: 1,05-2,38; p = 0,029) during the follow-up, were associated with new CVE.
Conclusions: In hypertensive non-diabetic patients in primary prevention the diagnosis of metabolic syndrome did not add any significant prediction about future CVE over the traditional risk factors. Systolic arterial pressure ≥160 mm Hg and cholesterol-low density lipoproteins ≥160 mg/dl, respectively, during the follow up were factors related to new CVE.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: pascual_jma@gva.es (J.M. Pascual).

0025-7753/$ – see front matter © 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.
doi:10.1016/j.medcli.2011.05.018

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 19/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de muerte en nuestro país[1] y uno de los principales problemas de salud en el mundo[2].

El estudio Framingham[3] permitió identificar a los principales factores de riesgo cardiovascular (RCV): hipertensión arterial, hipercolesterolemia, tabaquismo, diabetes, obesidad y sedentarismo, cuya modificación y tratamiento constituye una estrategia fundamental en prevención primaria. Estos factores de riesgo son utilizados por algoritmos que permiten calcular las probabilidades de complicación cardiovascular y establecer indicaciones terapéuticas en un amplio número de pacientes asintomáticos. El beneficio de las estrategias de prevención cardiovascular varía en función del nivel de RCV individual. Así, son muy eficaces en prevención secundaria (pacientes con una complicación cardiovascular previa). En prevención primaria, los pacientes con un RCV elevado se benefician mucho más, en términos relativos, que el grupo de pacientes con RCV bajo o moderado, aunque el número absoluto de éstos es superior. Por este motivo, tiene mucho interés práctico valorar si otros indicadores de riesgo emergentes, como el síndrome metabólico (SM), pueden ser capaces de identificar a pacientes con mayor RCV y ayudar a establecer indicaciones terapéuticas más precisas[4–11].

El propósito de este estudio es valorar la posible importancia del diagnóstico clínico de SM como indicador predictivo de complicaciones cardiovasculares mayores en una cohorte de hipertensos, no diabéticos, tratados con las medidas habituales de prevención primaria.

Pacientes Y Método

Estudio retrospectivo observacional de seguimiento de una cohorte abierta de hipertensos no diabéticos sin historia previa de enfermedad cardiovascular (ECV).

El estudio se realizó con pacientes atendidos en la Unidad de Hipertensión Arterial y Riesgo Vascular perteneciente al Servicio de Medicina Interna de un Hospital General.

Población De Estudio

Se han estudiado todos los pacientes hipertensos atendidos de forma consecutiva desde el 1 de enero de 1988 al 31 de diciembre de 2007 que cumplían los siguientes criterios de inclusión: 1) edad entre 20 y 79 años, 2) valores de presión arterial (PA) sistólica y/o diastólica igual o mayor de 140 y/o 90 mm Hg, 3) tener un período de seguimiento mínimo de un año con al menos dos visitas completas que permitieran valorar los datos clínicos y bioquímicos de RCV.

Se excluyeron los pacientes que en la visita inicial tenían: a) ECV previa (cerebrovascular: ictus isquémico, accidente isquémico transitorio o hemorragia cerebral, enfermedad coronaria: infarto agudo de miocardio, angina, revascularización coronaria o angioplastia coronaria, arteriopatía periférica o insuficiencia cardiaca congestiva), b) diabetes mellitus, c) necesidad de una evaluación y tratamiento particular y específico independiente del RCV calculado, tales como: pacientes con colesterol total igual o mayor de 320 mg/dl, colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (colesterol LDL) igual o superior a 240 mg/dl, triglicéridos $>$ 400 mg/dl o cifras de PA sistólica y/o diastólica igual o mayor de 180 y/o 110 mm Hg, respectivamente. También fueron excluidos los pacientes con hipertensión arterial secundaria o enfermedades crónicas que pudieran influir sobre la evolución de la hipertensión arterial o la supervivencia: antecedentes de hipotiroidismo no controlado, neoplasia sistémica, enfermedad consuntiva crónica, enfermedad hepática activa o insuficiencia renal crónica (filtrado glomerular $<$ 30 ml/min).

Todos los pacientes dieron su consentimiento escrito para participar en el estudio, que fue realizado basándose en las directrices de buena práctica clínica y aprobado y controlado por el Comité de Investigación del Hospital. Los datos se recogieron de forma informatizada, respetándose la confidencialidad de datos marcada por la Ley.

Tamaño muestral: En base a las *hazard ratio* obtenidas en estudios previos para el SM[4–11], con un riesgo relativo de 1,5 para una proporción de pacientes expuestos al factor de riesgo estudiado de un 30%, con un nivel de significación (del 5% y una potencia (1-() del 80%, y asumiendo una proporción de censuras (() del 90%, el tamaño muestral mínimo sería de 2274 pacientes[12].

Procedimiento

A todos los pacientes se les realizó al inicio del seguimiento una historia clínica completa y de forma estandarizada se recogieron en una base de datos los antecedentes familiares, estilos de vida y datos clínicos y analíticos, para calcular su RCV global basándonos en la función de SCORE calibrada[13] (en menores de 40 años se calculó el riesgo proyectando la edad a 40 años, en mayores de 65 años se estimó el riesgo como si la edad fuera 65). En la exploración física se incluyeron, entre otros, el peso corporal (kg), talla (cm) y cálculo del índice de masa corporal (IMC, calculado como el peso en kilogramos dividido por la talla expresado en metros al cuadrado). Desde marzo del año 2001 se midió el perímetro de la cintura (cm). En los pacientes con visita inicial previa a marzo del 2001 no se disponía del perímetro de cintura; por ello, se calculó, en este grupo, el percentil de índice de masa corporal que correspondía al percentil de cintura que definía la obesidad abdominal como criterio de SM para cada sexo. Este percentil de índice de masa corporal se utilizó para definir la obesidad abdominal como componente del SM en las visitas anteriores a marzo del 2001, de forma similar al utilizado en diversos estudios que recogían datos previos al 2001[6–9]. Para medir la PA clínica se siguieron las recomendaciones de la Sociedad de Hipertensión Británica[14].

A cada paciente se le extrajeron, tras ayuno de al menos 8 horas, muestras de sangre para valorar, entre otros parámetros, las cifras de colesterol total, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (colesterol HDL) y triglicéridos. Los valores de colesterol total y triglicéridos séricos se analizaron mediante un método colorimétrico enzimático, y el colesterol HDL mediante análisis enzimático homogéneo. El colesterol LDL se calculó con la fórmula de Friedewald[15].

El diagnóstico de SM al inicio del seguimiento se estableció retrospectivamente según criterios de la American Heart Association[16].

Seguimiento

Tras el inicio del estudio los pacientes recibieron un tratamiento con moderada restricción de sal, una dieta pobre en grasas saturadas y calorías, y consejos sobre estilo de vida y abandono del tabaquismo. La prescripción de fármacos se realizó según criterios clínicos. Los pacientes fueron seguidos trimestralmente y, tras su estabilización clínica, anualmente, repitiéndose entonces una valoración clínica completa de su RCV. Sin embargo, la frecuencia de las visitas se ajustó siempre a la situación clínica. En caso de sospecha de hipertensión arterial secundaria, se realizaron las exploraciones clínicas pertinentes.

Complicaciones vasculares mayores

Para calcular la incidencia de ECV, se consideró el tiempo desde la primera visita a la unidad, hasta la primera ECV, mortal o no, sufrida por el paciente durante el seguimiento, que agrupaba a)

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 19/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

cardiopatía isquémica[19], b) diagnóstico clínico de insuficiencia cardiaca congestiva[20] en informes hospitalarios, c) enfermedad cerebrovascular[21,22] y d) diagnóstico nuevo de arteriopatía periférica[23]. En cada visita a la Unidad, se interrogó a los pacientes para comprobar la incidencia de una ECV o la presencia de signos o síntomas compatibles con ésta. El diagnóstico de ECV se comprobó revisando la historia clínica del paciente o informes facilitados por éste. En los pacientes sin ECV se censuró el seguimiento en la última visita a la Unidad.

Para comprobar la posibilidad de muerte desde la última visita en la unidad al cierre del estudio se consultó el Indice Nacional de Defunciones (Orden de 25 de febrero de 2000, BOE 3/3/2000) realizado a partir de los registros civiles a partir de 1978, analizando las defunciones registradas hasta el 31 de diciembre de 2008. A partir de este índice se recogió y comprobó la fecha de defunción de los pacientes del estudio, y para valorar la causa de la muerte se consultaron las historias clínicas. Si la muerte ocurrió fuera del hospital, un médico de la Unidad contactó con los familiares de los pacientes fallecidos para recabar la información relativa a la causa o circunstancias de la muerte. Se consideró cardiovascular si cumplía los criterios señalados o si ésta ocurrió en las primeras 24 horas del inicio de un cuadro clínico cardiovascular compatible.

Análisis Estadístico

Las variables continuas se expresan como media y desviación estándar (DE) si siguen una distribución normal y como mediana e intervalo intercuartílico (IIQ) entre los percentiles 25 y 75, si no la siguen. Para constatar la bondad de ajuste de la muestra a la distribución normal, se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov, obteniendo el grado de significación mediante la prueba de Lilliefors. Se rechazó el supuesto de normalidad si el valor de "p" era $< 0{,}05$. Las variables categóricas se expresan en forma de frecuencias absolutas y porcentajes. Para comparar variables categóricas entre grupos se utilizó la prueba de la ji al cuadrado y el test exacto de Fisher en tablas 2*2 si un valor esperado fuera menor de 5.

Para la comparación de variables continuas con distribución normal entre dos grupos se utilizó la prueba t de Student, comprobando la homogeneidad de varianzas mediante el test de Levene. Cuando no había homogeneidad de varianzas, se utilizó la significación del test tras corregir los grados de libertad. Se estimó la diferencia de medias y se calcularon los intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Cuando las variables no seguían una distribución normal se utilizó la prueba U de Mann-Whitney, mediante el procedimiento "Npar test" de SPSS.

Se calculó la densidad de incidencia en el tiempo de seguimiento, expresándose como n° de ECV por 1000 personas-año, calculándose los IC 95% por el método de Mantel-Haenzel.

Para comparar la probabilidad de ocurrencia de ECV en el tiempo de seguimiento se utilizó el procedimiento de Kaplan-Meier. Para contrastar la hipótesis de igualdad de las curvas de supervivencia entre grupos se utilizó el test de Log Rank (Mantel-Cox), prueba en la que todos los puntos del tiempo son ponderados por igual. Los datos se muestran censurados a 10 años.

La diferencia de tiempo entre visitas para cada paciente y entre pacientes entre sí fue diferente según criterios clínicos. Por ello, utilizamos las medidas repetidas mediante el programa estadístico STATA 8.0. La asociación entre los ECV y los valores clínico-analíticos iniciales o de seguimiento se estimó mediante regresión de Cox, expresándose como *hazard ratio* y calculándose sus IC 95%. Se fijó un nivel de significación de 0,05. En las comparaciones múltiples se corrigió el grado de significación siguiendo el criterio de Bonferroni, considerando significativa una p menor a 0,05/n° de comparaciones. Para los cálculos se utilizaron los programas estadísticos SPSS 15.0, STATA 8.0 y EPIDAT 3.1.

Resultados

Durante el período de estudio se valoraron en la Unidad 3466 pacientes. se excluyeron, al inicio del seguimiento, 401 pacientes por antecedentes de ECV o enfermedades concomitantes, 386 por diabetes mellitus, 198 por cifras de PA sistólica y/o diastólica superiores a 180/110 mm Hg, respectivamente, 19 por colesterolemia total igual o superior a 320 mg/dl, 3 por colesterol LDL $\geq$240 mg/dl y 49 pacientes por ausencia de determinación de colesterol LDL o triglicéridos $>$ 400 mg/dl.

En el análisis final se incluyeron 2410 pacientes (96% caucásicos), cuyas características principales se muestran en la tabla 1. Tenían una edad media (DE) de 52,6 (13,9) años, un 52,5% eran mujeres y las medias (DE) de PA sistólica y diastólica fueron de 144 (20) y 84,6 (11,9) mm Hg, respectivamente. El 57% recibía tratamiento farmacológico antihipertensivo previo a su primera valoración en la unidad, con una mediana (IIQ) de 1 (0-2) fármacos, el 16,4% de los pacientes eran fumadores y un 38,9% tenían un IMC$\geq$30 kg/m^2. La prevalencia de SM fue de un 42,8% (fue similar en los 735 pacientes estudiados antes del 2001 [45%], en los que calculó el perímetro de cintura, que en los 1675 recogidos después [42%], p = ns). La mediana (IIQ) del riesgo de muerte de origen cardiovascular, según SCORE calibrada fue de 1(0-3) %; fueron considerados de bajo RCV 1446 (60%) pacientes, 623 (25,9%) de moderado y 341 (14,1%) de alto RCV.

La mediana (IIQ) del tiempo de seguimiento fue de 4,5 (2,2-7,3) años, siendo el tiempo mínimo y máximo de 1 y 19,6 años, respectivamente, con seguimiento total de 13096 pacientes-año. Al final del estudio 2265 pacientes (94%) recibían tratamiento farmacológico antihipertensivo y un 69% hipolipemiante.

Episodios cardiovasculares

En la tabla 2 se muestran los ECV ocurridos durante el seguimiento. Un total de 183 (7,5%) pacientes presentaron un primer ECV, con una densidad de incidencia (DI) de 14 ECV por 1000 pacientes-año. Sólo 70 (38,3%) ECV ocurrieron en el grupo clasificado como de alto RCV, según SCORE calibrada; sin embargo, 113 (62%) acontecieron en los grupos de riesgo bajo o moderado (58 y 55 casos, respectivamente). En 95 (52%) pacientes el primer

Tabla 1
Características de la población estudiada al inicio del seguimiento (n = 2410)

Variable	Valor
Edad media (DE), años	52,6 (13,9)
Mujeres, n(%)	1265 (52,5)
PAS, media (DE), mmHg	144 (20)
PAD, media (DE), mmHg	84,6 (11,9)
Colesterol total, media (DE), mg/dl	211,7 (38,9)
Colesterol HDL, media (DE), mg/dl	52,1 (15)
Colesterol LDL, media (DE), mg/dl	134,4 (36,6)
Triglicéridos, media, (DE), mg/dl	132 (78)
Fumadores, n(%)	396 (16,4)
IMC, media (DE), Kg/m^2	29,3 (4,9)
IMC$\geq$30 kg/m^2, n(%)	937 (38,9)
Perímetro de cintura patológico[a] ($\geq$102 varones, $\geq$88 mujeres), n(%)	1194 (49,5)
Glucosa, media (DE), mg/dl	100 (12)
Síndrome metabólico, n(%)	1031 (42,8)
Ácido úrico, media (DE), mg/dl	5,8 (1,6)
Creatinina, media (DE), mg/dl	1 (0,4)
Score calibrado, mediana (IIQ), %	1 (0-3)
Tiempo de seguimiento, mediana (IIQ), años	4,5 (2,2-7,3)

PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; Colesterol HDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; Colesterol LDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; IMC: índice de masa corporal; DE: desviación estándar; IIQ: intervalo intercuartílico.

[a] En 735 pacientes, antes de 03/2001, se determinó a partir del IMC$\geq$27,9 Kg/m^2 en mujeres e IMC$\geq$29,8 Kg/m^2 en varones (ver material y métodos).

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 19/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

Tabla 2
Primera enfermedad cardiovascular durante el período de seguimiento en varones y mujeres en relación a su riesgo cardiovascular calculado (función de SCORE calibrada)

Tipo de ECV	N de ECV en mujeres (n = 1265)			N° de ECV en varones (n = 1145)		
		RCV bajo/medio (n = 1160)	RCV elevado (n = 105)		RCV bajo/medio (n = 909)	RCV elevado (n = 236)
Ictus						
Ictus no hemorrágico	17	15	2	21	8	13
Accidente isquémico transitorio	7	6	1	6	2	4
Hemorragia cerebral	2	2	0	0	0	0
Total	26 (35%)	23	3	27 (25%)	10	17
Cardiopatía						
Infarto agudo de miocardio	2	2	0	18	11	7
Angina	12	11	1	25	21	4
Bypass coronario	0	0	0	2	1	1
Insuficiencia cardiaca congestiva	26	16	10	10	2	8
Total	40 (53%)	29	11	55 (51%)	35	20
Arteriopatía						
Arteriopatía periférica	1 (1%)	1	0	14 (13%)	5	9
Muerte						
Muerte de origen cardiovascular	8 (11%)	5	3	12 (11%)	5	7
Total	75	58 (77%)	17 (23%)	108	55 (51%)	53 (49%)

ECV: Enfermedad cardiovascular, RCV: riesgo cardiovascular

ECV fue una cardiopatía (59 cardiopatía isquémica, 36 insuficiencia cardíaca congestiva), en 53 (29%) un episodio cerebrovascular y en 15 (8,2%) arteriopatía periférica de extremidades inferiores. El primer ECV fue causa de muerte en 20 (10,9%) casos (7 por infarto agudo de miocardio, 3 accidente cerebrovascular y 10 muertes cardíacas sin especificar). Fallecieron durante el seguimiento 84 pacientes (64 de causas no cardiovasculares).

En la tabla 3 se muestran las diferencias en la visita inicial entre los pacientes que presentaron una primera complicación cardiovascular durante el seguimiento y los que no. Quienes sufrieron un ECV eran mayores, predominantemente varones y tenían mayores cifras de PA sistólica. También tenían mayores valores de colesterol LDL y menores de colesterol HDL. Tenían mayores cifras de glucemia, creatinina, y un mayor RCV según SCORE calibrada. No hubo diferencias significativas en la prevalencia de SM ni en el tiempo de seguimiento entre ambos grupos.

Incidencia de ECV en función del SM

Los pacientes con SM no tuvieron mayor probabilidad de presentar un episodio de ECV que los que no tenían SM (*hazard ratio* [HR] 1,19; IC 95% 0,89-1,58; p = 0,292) (fig. 1). Al analizar sólo los pacientes reclutados desde el año 2001 tampoco se encontraron diferencias significativas (HR 1,30; IC 95% 0,88-1,93; p = 0,224).

Los 1031 pacientes con SM tuvieron 88 episodios de ECV con una DI de 15,4 (IC 95% 12,4-19,0), no diferente a los 1379 pacientes sin SM, con 95 ECV y DI de 13,0 (IC 95% 10,5-15,9) (p = 0,279).

Al analizar las probabilidades de padecer un primer ECV en función del número de componentes del SM (tabla 4) y tomando como referencia al grupo de pacientes sin SM, no se evidenció que el número de componentes aumentase significativamente el riesgo de un primer ECV.

Incidencia de ECV en función de los factores iniciales de RCV y durante la evolución

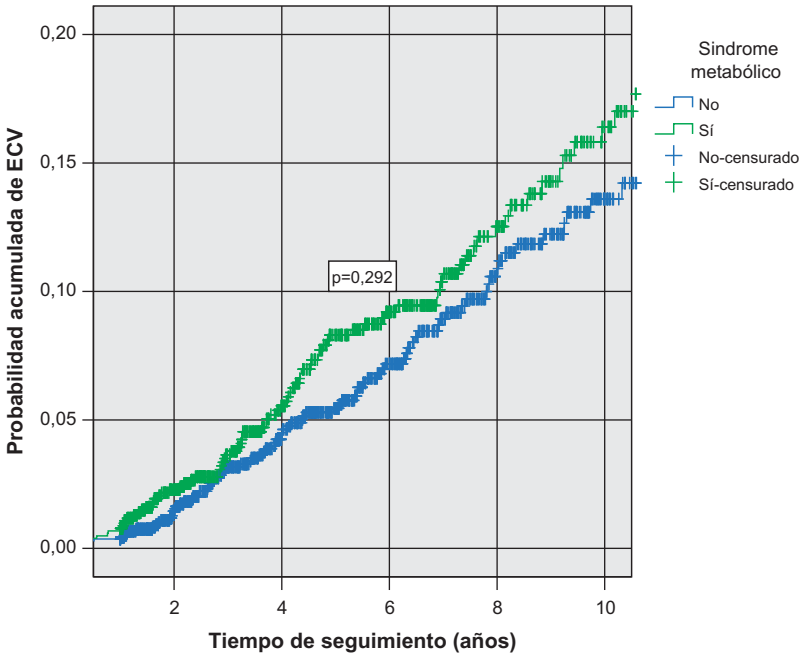
Se realizó un análisis de regresión de Cox con los datos iniciales de los principales factores de RCV y la evolución de los mismos, en relación a la aparición de ECV (tabla 5). En un análisis univariado, a mayor edad y más PA sistólica inicial hubo más probabilidades de presentar un ECV. En las variables categóricas, el género (ser varón) y el tabaquismo (factores clásicos de RCV) incrementaron

Tabla 3
Diferencias de los datos al inicio del seguimiento entre los pacientes que presentaron una primera enfermedad cardiovascular

Variable *(n = 2410)*	Sin ECV *(n = 2227)*	Con ECV *(n = 183)*	Diferencia media	IC 95% de la diferencia	p
Edad, media (DE), años	52,6 (14,4)	62,9 (13,4)	-10,2	-12,3 a -8,2	0,001*
Mujeres, n(%)	1188 (53,4)	78 (42,4)	11%	3,2 a 18,7	0,005**
PAS, media (DE), mmHg	143,5 (19,5)	150,4 (23,9)	-6,9	-10,5 a -3,3	0,001*
PAD, media (DE), mmHg	84,7 (11,9)	83,7 (12,7)	1	-1,0 a 2,8	0,323*
Colesterol total, media (DE), mg/dl	211,3 (39,2)	216,5 (34,4)	-5,1	-10,4 a 0,2	0,061*
Colesterol HDL, media (DE), mg/dl	52,3 (15,0)	49,6 (14,9)	2,7	0,4 a 5	0,022*
Colesterol LDL, media (DE), mg/dl	133,9 (36,8)	140,1 (33,6)	-6,2	-11,4 a -0,9	0,021*
Triglicéridos, media (DE), mg/dl	132 (77)	142 (92)	-10	-22 a 2	0,064*
Fumadores, n(%)	365 (16,4)	31 (16,8)	-0,4%	-6,4 a 5,5	0,956*
IMC, media (DE), Kg/m^2	29,3 (4,9)	29,5 (4,3)	-0,2	-0,9 a 0,5	0,576*
IMC≥30 kg/m^2, n(%)	839 (37,7)	72 (39,1)	-1,4%	-9,1 a 6,2	0,758**
Glucosa, media (DE), mg/dl	101 (13)	106 (10)	-5	-7 a -3	0,004*
Síndrome metabólico, n(%)	943 (42,4)	88 (47,8)	-5,4%	-13,3 a 2,3	0,173**
Ácido úrico, media (DE), mg/dl	5,8 (1,6)	6,2 (1,6)	-0,4	-0,6 a -0,2	0,561*
Creatinina, media (DE), mg/dl	1 (0,3)	1,2 (0,6)	-0,2	-0,2 a -0,1	0,002*
Score calibrado, mediana (IIQ)	1 (0-2)	3 (1-6,2)			0,001&
Tiempo de seguimiento, mediana (IIQ), años	4,5 (2,2-7,3)	4,1 (2,2-6,9)			0,230&

Colesterol HDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad, Colesterol LDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad, DE: desviación estándar, IIQ: intervalo intercuartílico, IC 95%: intervalo de confianza del 95%, IMC: índice de masa corporal, PAS: Presión arterial sistólica, PAD: presión arterial diastólica, *T de Student, ** Ji cuadrado, & U Mann-Whitney

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 19/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.



Años seguimiento	Inicio	2	4	6	8	10
Nº pacientes Sin SM	1379	1085	745	478	291	151
Nª pacientes Con SM	1031	829	549	372	222	141

Figura 1. Probabilidad acumulada de una primera enfermedad cardiovascular en función del síndrome metabólico. *ECV: enfermedad cardiovascular.*

claramente el riesgo, pero no lo hizo la presencia de SM. Con el fin de valorar las principales variables tratables durante el seguimiento, se agruparon los pacientes que presentaron en las medidas repetidas durante las visitas de seguimiento unos valores de PA sistólica ≥160 ó < 160 mm Hg y colesterol LDL ≥160 ó < 160 mg. Sólo la presencia de PA sistólica ≥160 mm Hg aumentó significativamente el riesgo.

En un análisis multivariado corrigiendo por el resto de factores, la edad (HR 1,08; IC 95%: 1,07-1,10; p = 0,001), ser varón (HR 1,77; IC 95% 1,27-2,45; p = 0,001), el tabaquismo (HR 2,95; IC 95% 2,01-4,34; p = 0,001) al inicio del estudio y valores durante el seguimiento de medidas repetidas de PA sistólica ≥160 mmHg (HR 1,83; IC 95% 1,17-2,89; p = 0,009) y de colesterol LDL ≥160 mg/dl (HR 1,58; IC 95% 1,05-2,38; p = 0,029) se asociaron a la aparición de ECV. El SM no se asoció con la aparición de ECV.

Discusión

En el presente estudio, en pacientes hipertensos no diabéticos y sin antecedentes de ECV, el SM no predijo de forma significativa la aparición de ECV, mientras que factores de RCV clásicos al inicio (edad, género y tabaquismo) sí que se relacionaron con la aparición de ECV. El valor de medidas repetidas durante el seguimiento de PA sistólica ≥160 mm de Hg y de colesterol LDL ≥160 mg/dl incrementaron un 83% y un 58%. respectivamente, las probabilidades de sufrir una ECV, independientemente de los factores iniciales.

El SM está constituido por un conjunto de alteraciones metabólicas en el que coinciden con frecuencia obesidad abdominal, alteraciones lipídicas, hipertensión arterial e hiperglucemia[14,17,18]. Aunque la etiología y patogenia del SM están muy debatidas y probablemente sean múltiples, obesidad abdominal y resistencia a la insulina parecen ser los elementes esenciales en su fisiopatología[24].

Estudios epidemiológicos han identificado los factores de RCV principales de las ECV, permitiendo elaborar algoritmos para el cálculo del RCV en pacientes asintomáticos (prevención primaria), a fin de utilizar medidas preventivas y establecer una estrategia de tratamiento farmacológico. No obstante, en la mayoría de estudios evolutivos de morbimortalidad cardiovascular en prevención primaria un porcentaje significativo de ECV acontece en pacientes con RCV intermedio o bajo[25]. Este hecho se confirma en el presente estudio; un 62% de ECV sucedió en esos grupos. Intentar utilizar un marcador de RCV añadido, como el SM, que permitiera, de forma sencilla, identificar a los pacientes con un riesgo añadido sería tremendamente útil.

Existen numerosos estudios (y varios meta-análisis) sobre el valor predictivo del SM en ECV[4,26]. En los meta-análisis, los

Tabla 4
Hazard ratios ajustados por edad para la predicción de una primera enfermedad cardiovascular en función del número de componentes de síndrome metabólico (los pacientes con < 3 componentes se toman como referencia)

N° de componentes del SM	N (%)	HR	IC 95%	p
< 3 componentes (sin SM)	1379 (57,2)	1		
3 componentes	633 (26,3)	1,01	(0,72-1,41)	0,952
4 componentes	312 (12,9)	1,11	(0,72-1,71)	0,648
5 componentes	86 (3,6)	1,26	(0,58-2,71)	0,562

HR: hazard ratio, IC 95%: intervalo de confianza del 95%, SM: síndrome metabólico

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 19/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

Tabla 5
Analisis univariado y multivariado de los factores asociados con la aparición de una primera enfermedad cardiovascular, durante el seguimiento

Parámetro		Análisis univariado			Analisis multivariado[a]		
		HR univariante	IC 95%	p	HR multivariante	IC 95%	p
Variables al inicio							
Edad (años)		1,07	1,06-1,08	0,001	1,08	1,07-1,10	0,001
PAS (mmHg)		1,01	1,00-1,02	0,008	1,00	0,99-1,01	0,883
Colesterol LDL (mg/dl)		1,00	0,99-1,00	0,478	1,00	0,99-1,01	0,358
Género (varón vs mujer)		1,68	1,25-2,26	0,001	1,77	1,27-2,45	0,001
Tabaquismo (sí vs no)		1,73	1,22-2,44	0,002	2,95	2,01-4,34	0,001
Síndrome metabólico (sí vs no)		1,04	0,77-1,40	0,791	0,96	0,70-1,30	0,786
Variables de seguimiento							
n (%)							
PAS < 160 mmHg	1815 (75,3)	1					
PAS≥160 mmHg	595 (24,7)	1,75	1,21-2,53	0,003	1,83	1,17-2,89	0,009
Colesterol LDL < 160 mg/dl	1348 (55,9)	1					
Colesterol LDL ≥ 160 mg/dl	1062 (44,1)	1,11	0,76-1,63	0,591	1,58	1,05-2,38	0,029

HR: *hazard ratio*, IC 95%: intervalo de confianza del 95%, Colesterol LDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; PAS: presión arterial sistólica.
[a] Ajustado por edad, género, PAS inicial, colesterol LDL inicial, tabaquismo, síndrome metabólico y PAS ≥ 160 mmHg y colesterol LDL≥160 mg/dl durante el seguimiento.

pacientes con SM tuvieron más ECV que los que no tenían SM; sin embargo hay notables excepciones en las que el SM no se asoció a mayor incidencia de ECV[27,28]. En el Strong Heart Study, realizado en indios americanos en prevención primaria, el SM no se asoció a un incremento en el RCV al corregir por factores de riesgo clásicos[10] y en el estudio NHANES III para personas con SM, el incremento de riesgo de mortalidad cardiovascular fue modesto[11]. Estos resultados dispares dependen de la población estudiada, su riesgo y origen étnico, de los criterios utilizados en la definición de SM (que puede variar notablemente el riesgo cardiovascular de los pacientes)[29], del volumen de pacientes incluido y forma de ajuste estadístico utilizado con los otros factores de riesgo establecidos. También en diversos estudios se asocia un mayor RCV con el número creciente de componentes del SM[4,6], hecho que tampoco sucede en nuestro estudio.

La discusión inconclusa que persiste es si el diagnóstico de SM confiere un RCV mayor que la suma de los factores de riesgo que lo componen y el peso relativo de cada uno de ellos; éste es el quid de la cuestión[30,31]. Aunque en los estudios epidemiológicos poblacionales citados el número de casos es superior al presente, nuestro estudio es novedoso ya que permite valorar la importancia del SM inicial en hipertensos no diabéticos y el control de la PA y del colesterol LDL durante el seguimiento en estos pacientes por el método de las medidas repetidas de estos valores cuantitativos durante el seguimiento. El SM inicial no tuvo valor predictivo como indicador de ECV, al corregirlo por los factores clásicos de RCV. La PA y los valores elevados de colesterol LDL son, tras el tabaquismo, los principales factores de RCV tratables. En el presente estudio la presencia durante el seguimiento de cifras de PA sistólica ≥160 mmHg y de colesterol LDL≥160 mg/dl, fueron los únicos factores predictores de ECV, tras corregir por los valores iniciales de RCV clásicos. La PA y el colesterol LDL son factores conocidos, medibles y tratables, si se optimiza el tratamiento. Estos datos son importantes ya que realzan en nuestra población la importancia del correcto control de los factores de RCV considerados clásicos, respecto a la posible trascendencia del diagnóstico clínico de SM y su supuesta utilidad en la población hipertensa, sin olvidar la dificultad en el control de dichos factores de RCV, precisamente en los pacientes con SM[32] y con elevado RCV[33].

No obstante, este estudio tiene claras limitaciones. En primer lugar, se trata de un estudio retrospectivo y no aleatorizado, lo que no descarta un tratamiento más agresivo de los factores de RCV en determinados grupos de pacientes, como aquéllos con SM, lo que podría haber influido en los resultados obtenidos. Además, dado que la reducción absoluta de RCV depende del RCV inicial, es posible que aquellos pacientes con un mayor RCV inicial, y que podrían incluir a aquéllos con SM, se hayan beneficiado más, a través de una mayor reducción absoluta de éste, de las medidas terapéuticas utilizadas (cambios en el estilo de vida, prescripción de antihipertensivos e hipolipemiantes).

En segundo lugar, nuestros pacientes son hipertensos y controlados en una unidad especializada en hipertensión, por lo que no se pueden extrapolar los resultados a la población general, en la que el diagnóstico inicial de SM puede ser un indicador de RCV futuro más claro.

En tercer lugar, la exclusión de la población inicial de los pacientes con DM y antecedentes de ECV habrá, sin duda, reducido el número de ECV totales y afectado al valor predictivo del SM en la aparición de éstos, pero permite valorar mejor el valor predictivo del SM en prevención primaria en hipertensión[34].

En último lugar, señalar que el seguimiento de la mayoría de los pacientes no ha sido de 10 años, lo que puede llevar a que pacientes de alto RCV sin evento podrían ser clasificados como falsos negativos por falta de seguimiento, limitación que queda corregida en parte por la utilización de análisis de supervivencia y la estimación de tasa mediante Kaplan-Meier, a costa de pérdida de potencia estadística con el paso del tiempo. A pesar de esta limitación, no son frecuentes en nuestro medio los estudios evolutivos de complicaciones cardiovasculares mayores de una cohorte de hipertensos seguida de forma homogénea en una misma unidad, lo que permite obtener datos de incidencia de eventos para futuros estudios y destacar la importancia del control de la PA y colesterol LDL durante el seguimiento.

El diagnóstico de SM nos permite identificar de forma sencilla a un grupo de pacientes que se pueden beneficiar mucho, a largo plazo, de cambios del estilo de vida y disminuir su RCV. No obstante, en una población hipertensa no diabética sin ECV previa, el diagnóstico de SM no tuvo una aportación significativa a los factores clásicos de RCV como indicador de ECV futura. Es de destacar que tanto los factores de RCV clásicos (edad y género) como los modificables (tabaquismo y valores elevados de PA sistólica y colesterol LDL durante el seguimiento) sí fueron indicadores de complicaciones futuras. Parece más razonable concentrar nuestras acciones terapéuticas en los factores de RCV tratables y alcanzar los objetivos terapéuticos de PA, colesterol LDL y tabaquismo independientemente del posible diagnóstico de SM.

Bibliografía

1. Instituto Nacional de Estadística. Disponible en: http://www.ine.es/.
2. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. Lancet. 2006;367:1747–57.

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 19/05/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

3. Kannel W, Dawner T, Kagan A, Revotskie N, Stokes J. Factors of risk in the development of Coronary Heart Disease Six-Year Follow-up experience The Framingham Study. An Int Med. 1961;55:33–50.
4. Wilson PW, D'Agostino RB, Parise H, Sullivan L, Meigs JB. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. Circulation. 2005;112:3066–72.
5. Rutter KM, Meigs JB, Sullivan MD, D'Agostino RB, Wilson PW. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and prediction of cardiovascular eventes in the Framingham Offspring study. Circulation. 2004;110:1251–7.
6. Girman CJ, Rhodes T, Mercuri M, Pyörälä K, Kjekshus J, Pedersen TR, et al. The metabolic syndrome and risk of major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) and the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). Am J Cardiol. 2004;93:136–41.
7. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. Circulation. 2003;107:391–7.
8. Sattar N, Gaw A, Scherbakova O, Ford I, O'Reilly DS, Haffner SM, et al. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study. Circulation. 2003;108:414–9.
9. Nigam A, Bourassa MG, Fortier A, Guertin MC, Tardif JC. The metabolic síndrome and its components and the long-term risk of death in patients with coronary heart disease. Am Heart J. 2006;151:514–21.
10. Resnick HE, Jones K, Ruotolo G, Jain AK, Henderson J, Lu W, et al. Insuline resistance, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular disease in nondiabetic American Indians: the Strong Heart Study. Diabetes Care. 2003;26:861–7.
11. Malik S, Wong ND, Franklin SS, Kamath TV, Ĺltlaien GJ, Pio JR, et al. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. Circulation. 2004;110:1245–50.
12. Pértegas S, Pita S. Cálculo del tamaño muestral para la determinación de factores pronósticos. Cad Aten Primaria. 2002;9:30–3.
13. Sans S, Fitzgerald AP, Royo D, Conroy R, Graham I. Calibración de la tabla SCORE de riesgo cardiovascular para España. Rev Esp Cardiol. 2007;60:476–85.
14. Petrie JC, O'Brien ET, Littler WA, de Swiet M. Recommendations on blood pressure measurement. Br Med J (Clin Res Ed). 1986;293:611–5.
15. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem. 1972;18:499–502.
16. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and managment of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Circulation. 2005;112:2735–52.
17. Rodilla E, Pérez-Lahiguera F, Costa JA, Gonzalez C, Miralles A, Moral D, et al. Association between serum uric acid, metabolic syndrome and microalbuminuria in previously untreated essential hypertensive patients. Med Clin (Barc). 2009;132:1–6.
18. De la Sierra A, Piskorz D, Plavnik F, Saavedra L. Red Iberoamericana de Síndrome Metabólico. Diferencias. en el impacto de los componentes del síndrome metabólico entre la población hipertensa latinoamericana y la española. Med Clin(Barc). 2009;133:47–52.
19. Juncadella E, Vilardell M. Patología cardiovascular. En: Martin A, Cano JF, editors. Compendio de Atención Primaria. Madrid: Ediciones Harcourt, S.A; 2000. p. 345–67.
20. Poole-Wilson PA. History Definition and Classification of Heart Failure. En: Heart Failure. New York: Churchill Livingstone; 1997. p.269-277.
21. World Health Organization, MONICA., Project Principal, Investigators. The World Healt Organization MONICA Project (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease): a major international collaboration. J Clin Epidemiol. 1988;41:105–14.
22. Adams Jr HP, Bendixen BH, Kapelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke: definitions for use in a multicenter clinical trial: TOAST: Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. Stroke. 1993;24:35–41.
23. Rutherford RB, Baker JD, Ernst C, Johnston KW, Porter JM, Ahn S, et al. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: Revised revision. J Vasc Surg. 1997;26:517–38.
24. Cornier MA, Dabelea D, Hernandez TL, Lindstrom RC, Steig AJ, Stob NR, et al. The Metabolic Syndrome. Endocr Rev. 2008;29:777–822.
25. Jackson R. Cardiovascular risk prediction: are we there yet? Heart. 2008;94: 1–3.
26. Mottillo S, Filion Kb, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, et al. The Metabolic Syndrome and Cardiovascular Risk. J Am Coll Cardiol. 2010;56:1113–32.
27. Bruno G, Merletti F, Biggeri A, Bargero G, Ferrero S, Runzo C, et al. Metabolic syndrome as a predictor of all-cause and cardiovascular mortality in type 2 diabetes: the Casale Monferrato Study. Diabetes Care. 2004;27: 2689–94.
28. Sattar N, McConnachie A, Shaper AG, Blauw GJ, Buckley BM, de Craen AJ, et al. Can Metabolic syndrome usefully predict cardiovascular disease and diabetes? Outcome data from two prospective studies. Lancet. 2008;371: 1927–35.
29. Rodilla E, González C, Costa JA, Pascual JM. Nueva definición del síndrome metabólico: ¿mismo riesgo cardiovascular? Rev Clin Esp. 2007;207:69–74.
30. Khan R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care. 2005;28:2289–304.
31. Grundy SM. Metabolic syndrome: connecting and reconciling cardiovascular and diabetes worlds. J Am Coll Cardiol. 2006;47:1093–100.
32. Rodilla E, García L, Merino C, Costa JA, González C, Pascual JM. Importancia del síndrome metabólico en el control de la presión arterial y de la dislipemia. Med Clin (Barc). 2004;123:601–5.
33. Gómez-Belda A, Rodilla E, González C, Costa JA, Serra B, Pascual JM. Objetivos del tratamiento hipolipemiante en pacientes con alto riesgo y muy alto riesgo cardiovascular: ¿un reto posible? Rev Clin Esp. 2006;206:417–21.
34. Simmons RK, Alberti KGMM, Gale EAM, Colagiuri S, Tuomilehto J, Qiao Q. The metabolic syndrome: useful concept or clinical tool? Report of a WHO Expert Consultation. Diabetologia. 2010;53:600–5.