

# Hipertensión arterial y síndrome metabólico

A. Cordero Fort, J. Moreno Arribas y E. Alegría Ezquerra

Departamento de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona. España

*Las interrelaciones existentes entre hipertensión arterial y el síndrome metabólico obedecen a nexos fisiopatológicos comunes y tienen importantes implicaciones terapéuticas y pronósticas. La obesidad, la resistencia insulínica y las alteraciones de la función renal se encuentran en el centro del sustrato fisiopatológico y deben ser el objetivo al que dirigir todas las estrategias preventivas y terapéuticas.*

Palabras clave: síndrome metabólico, hipertensión arterial, resistencia a la insulina.

## Hypertension and metabolic syndrome

*The interrelations between hypertension and the metabolic syndrome are due to common physiopathologic links and have important therapeutic and prognostic implications. Obesity, insulin resistance, and renal dysfunction are in the core of the physiopathologic substrate and must be the main objective for preventive and therapeutical measures.*

Key words: metabolic syndrome, high blood pressure, insulin resistance.

## Introducción

La hipertensión arterial (HTA) es factor de riesgo de primer orden para las principales complicaciones cardiovasculares, como la cardiopatía isquémica<sup>1</sup> y los accidentes cerebrovasculares<sup>2</sup>. Los trastornos metabólicos asociados a la HTA desempeñan un papel clave en su aparición y mantenimiento, pero además modifican el pronóstico a largo plazo de los pacientes con HTA y pueden modificar la estrategia terapéutica. La frecuente asociación entre HTA y la diabetes mellitus (DM) ha sido ampliamente descrita<sup>3</sup>, pero la interrelación con la obesidad u otras situaciones de riesgo, como las alteraciones del metabolismo de la glucosa, hacen pensar que la base de esta asociación epidemiológica podría responder a vínculos fisiopatológicos comunes. De hecho, en sujetos sin DM la presencia de HTA se asocia con alteración del metabolismo hidrocarbonado o dislipemias en la mayoría de los casos<sup>4</sup>. La resistencia insulínica, la inflamación o la disfunción endotelial son algunos de los posibles mecanismos para este hecho. El síndrome metabólico (SM) es una asociación de factores de riesgo cardiovascular que engloba todas estas situaciones<sup>5</sup> y, además, la HTA desempeña un papel clave en su manejo clínico<sup>6</sup>.

El diagnóstico de SM es sencillo y se basa en la presencia de al menos tres de los cinco criterios diagnósticos<sup>7</sup>: HTA, disglucosis, hipertrigliceridemia, reducción de las partículas lipoproteicas de densidad alta (HDL) y obesidad, aunque otras directrices consideran obligado el criterio de obesidad abdominal<sup>8</sup>. El criterio diagnóstico en relación a la presión arterial (PA) es presentar valores  $\geq 130/85$  mmHg. El séptimo informe del *Joint National Committee* (JNC VII)<sup>9</sup> definió la prehipertensión como una categoría independiente de HTA para los sujetos que muestran valores de PA sistólica entre 120 y 139 mmHg o valores de PA diastólica entre 80 y 89 mmHg que englobaría el criterio diagnóstico de SM.

## Fisiopatología

### Disglucosis e hipertensión arterial

La mayoría de los estudios coinciden en que los sujetos que presentan HTA tienen más frecuentemente alteraciones del metabolismo hidrocarbonado o dislipemia<sup>10</sup>. Estudios clásicos pusieron de manifiesto que los pacientes hipertensos mostraban más frecuentemente curvas de sobrecarga de glucosa anormales e hiperinsulinemia. El propio Reaven, que propuso la primera definición de SM, defiende que la HTA es una manifestación más de la resistencia insulínica en base a tres observaciones: la primera, que las alteraciones metabólicas no aparecen en las formas de HTA secundarias; la segunda, que tales alteraciones no mejoran cuando se controlan las cifras de presión arterial, y por último, pueden empeorar con algunos tratamientos antihipertensivos.

Correspondencia:

A. Cordero Fort.  
Departamento de Cardiología.  
Clínica Universitaria de Navarra.  
Avda. Pío XII, 36.  
31080 Pamplona. España.  
Correo electrónico: acordero@unav.es

Recibido: 2 de diciembre de 2005.

Aceptado: 30 de enero de 2006.

Estos argumentos estaban centrados en la relación entre la HTA y la DM, pero en los últimos años hemos conocido que el SM está igualmente vinculado. Las asociaciones son incluso más estrechas, puesto que las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado, la dislipemia y valores ligeramente elevados de presión arterial son criterios diagnósticos de SM. La mayoría de las cohortes coinciden en que el criterio de presión arterial  $\geq 130/85$  mmHg es uno de los más prevalentes<sup>11-14</sup> y que los pacientes diagnosticados de HTA presentan elevada prevalencia de SM<sup>15</sup>. Ante estas evidencias cabe cuestionarse cuál es el motivo para la aparición de estos factores de riesgo en un mismo sujeto.

### Resistencia a la insulina

La resistencia insulínica se puede definir como la disminución de la capacidad de la insulina para ejercer sus acciones a nivel de sus órganos diana, especialmente hígado, músculo esquelético y tejido adiposo. Esto conlleva elevación de la glucemia e hiperinsulinemia reactiva. Los motivos por los cuales los tejidos disminuyen su sensibilidad a la insulina no están bien esclarecidos, aunque la obesidad y el acúmulo intrabdominal de tejido adiposo se correlacionan estrechamente con las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado y la resistencia insulínica.

El perímetro abdominal, otro de los criterios diagnósticos de SM, es uno de los mejores estimadores de la grasa intraabdominal y puede medirse fácilmente. Según un estudio realizado en España, el perímetro abdominal asocia de

forma estrecha e independiente con la resistencia insulínica, estimada por el método HOMA<sup>16</sup>, junto a la hipertrigliceridemia. Además, el perímetro abdominal, la resistencia insulínica y la edad eran las únicas variables que se asociaron independientemente con la presencia de SM, aunque no se incluyó la HTA en los modelos multivariantes.

### Obesidad y síndrome metabólico

Estudios recientes cuestionan que la resistencia insulínica sea la base fisiopatológica fundamental del SM, aunque ésta esté presente en buena parte de los casos<sup>17</sup>. La sensibilidad de la medición de la resistencia insulínica para el diagnóstico de SM basado en las recomendaciones del *Adult Treatment Panel* del *National Cholesterol Education Program* estadounidense (ATP III) es baja, en torno al 46%, aunque la especificidad y el valor predictivo positivo son más elevados (93% y 78%, respectivamente). De forma paralela, el sobrepeso y la obesidad han ido ganando interés por su vinculación con la mayoría de los factores de riesgo cardiovascular, y más especialmente con la diabetes mellitus, la HTA y el SM. La obesidad potencia la aparición de la mayoría de los factores de riesgo cardiovascular y es factor de riesgo independiente de las complicaciones cardiovasculares<sup>18</sup>. Como se muestra en la figura 1, la obesidad y la resistencia insulínica, de forma conjunta e independiente, activan múltiples mecanismos de HTA. En uno de los primeros resultados del Registro Español del Síndrome Metabólico (Registro MESYAS)<sup>19</sup>

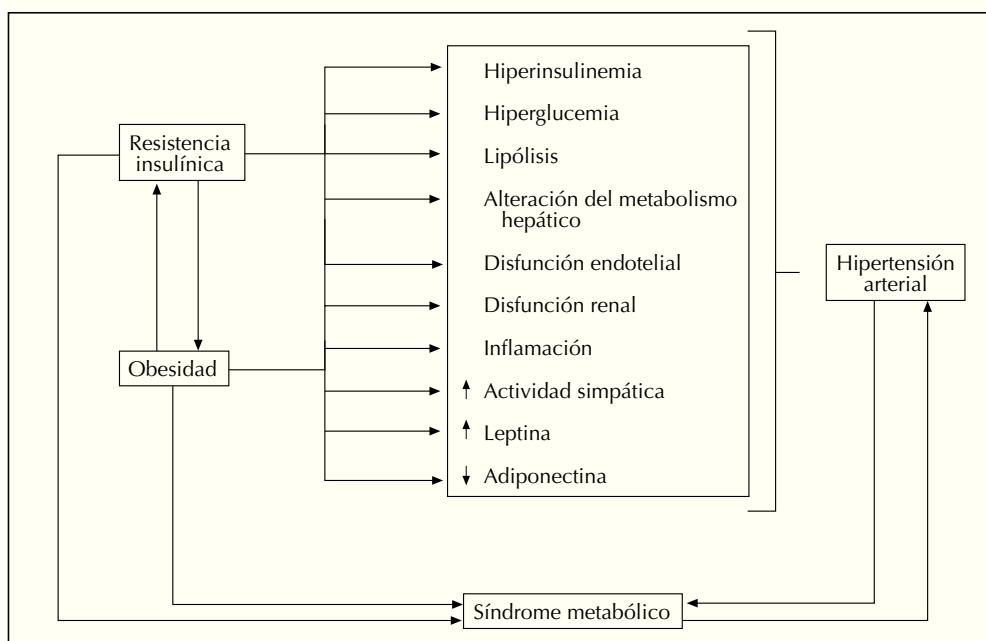


Fig. 1. Fisiopatología de los mecanismos comunes entre hipertensión arterial y síndrome metabólico.

se ha demostrado que el SM es más prevalente en los pacientes con HTA que en los que tienen obesidad, pero que la presencia de ambos potencia la aparición de SM (fig. 2).

Lejos del concepto clásico de que el tejido adiposo ejerce funciones de almacenamiento de energía, actualmente sabemos que es un órgano endocrino muy activo, capaz de sintetizar gran cantidad de hormonas e interleuquinas, que globalmente reciben el nombre de adipocinas. Algunas de estas adipocinas, como la resistina<sup>20</sup>, se han relacionado de forma directa con la disfunción endotelial, y otras aún más con la aparición de HTA. Más concretamente, se ha descrito que los niveles bajos de adiponectina<sup>21</sup> se asocian con la aparición de HTA y también a mayores sobrepeso, edad y trigliceridemia y menor concentración de HDL. De ahí que esta citoquina haya sido propuesta como factor de riesgo independiente de HTA.

Los pacientes con HTA o insuficiencia cardíaca, independientemente del sobrepeso, presentan niveles elevados de otra adipocina, la leptina<sup>22</sup>. Se trata de una de las primeras hormonas identificadas como originarias del tejido adiposo y recientemente se ha descrito que es capaz de interactuar con el sistema nervioso simpático. Estas adipocinas han desvelado mecanismos fisiopatológicos novedosos en la aparición de los factores de riesgo y realizado el interés preventivo y terapéutico que supone la obesidad para el control de las principales afecciones cardiovasculares (fig. 3).

### Disfunción renal y síndrome metabólico

Por otra parte, determinadas alteraciones de la función renal pueden condicionar la aparición y persistencia de HTA. El aumento primario de las resistencias vasculares periféricas que producirían mayor natriuresis o la menor capacidad de eliminar sodio a nivel renal que activaría meca-

nismos que aumentasen la PA para elevar la presión de filtrado glomerular son dos de las principales teorías para la implicación de la función renal con la HTA<sup>23</sup>. Clínicamente, la disfunción renal puede detectarse por la presencia de albuminuria o reducción del filtrado glomerular estimado a partir de la creatinina sérica. La HTA y la DM son dos de los principales factores de riesgo para la insuficiencia renal y el SM ha demostrado estar asociado con cualquier grado de disfunción renal<sup>24</sup>, lo cual añade una vía fisiopatológica más para la presencia de HTA asociada al SM. Un subanálisis del citado Registro MESYAS<sup>25</sup> demuestra que el SM se asocia a la presencia de filtrado glomerular reducido y que el SM se asocia independientemente a la presencia de diferentes grados de disfunción renal, valorada mediante el filtrado glomerular, al igual que ocurre con la HTA, la DM y otros factores de riesgo cardiovascular clásicos (fig. 4).

### Síndrome metabólico y riesgo vascular

La citada asociación fisiopatológica entre HTA y SM conduce además al aumento de riesgo cardiovascular. El SM potencia los efectos dañinos de la HTA sobre las arterias, aumentando la rigidez arterial<sup>26</sup>, y multiplica el riesgo de presentar alguna complicación cardiovascular<sup>15</sup>. En el largo seguimiento de una cohorte de hipertensos europeos, el estudio PIUMA<sup>27</sup>, se ha observado que los pacientes diagnosticados de DM en el seguimiento, sin serlo al inicio, presentan igual tasa de complicaciones cardiovasculares que los que ya eran diabéticos al inicio del seguimiento, cuya tasa, además, era mucho menor que en los no diabéticos. Este hallazgo deja entrever que los pacientes hipertensos que desarrollan DM en el seguimiento ya presentaban resistencia insulínica, puesto que tenían valores medios superiores de glucemia basal y mayor prevalencia de glucemia alterada. Estos dos estudios de seguimiento demuestran que la resistencia insulínica no es sólo un vínculo fisiopatológico común entre la HTA y el SM, sino que además tiene importancia pronóstica.

Aunque no es objeto de esta revisión, el SM se acompaña de una dislipemia muy aterogénica, que ya había sido descrita en relación a la resistencia insulínica y la DM<sup>28</sup>. Los valores bajos de HDL, junto a la hipertrigliceridemia y partículas pequeñas y densas de lipoproteínas de densidad baja, están estrechamente relacionadas con la resistencia insulínica y por ello suelen detectarse en los pacientes con sobrepeso, obesidad, DM o SM.

### Epidemiología

La mayoría de las series internacionales<sup>11-14</sup> y nacionales<sup>19, 25, 29, 30</sup> coinciden en que el criterio de

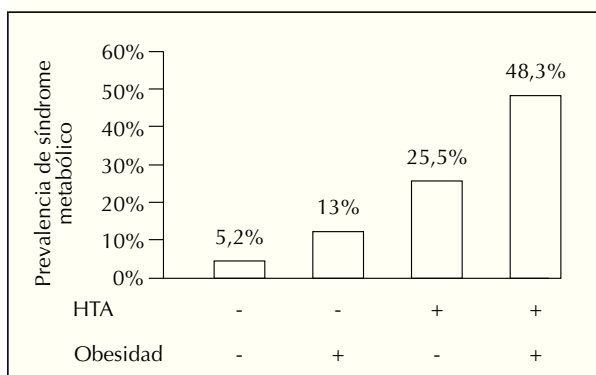


Fig. 2. Prevalencia de síndrome metabólico en función de la presencia o ausencia de obesidad ( $\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2$ ) o hipertensión arterial en el Registro MESYAS. Tomada de Alegria E, et al<sup>19</sup>.

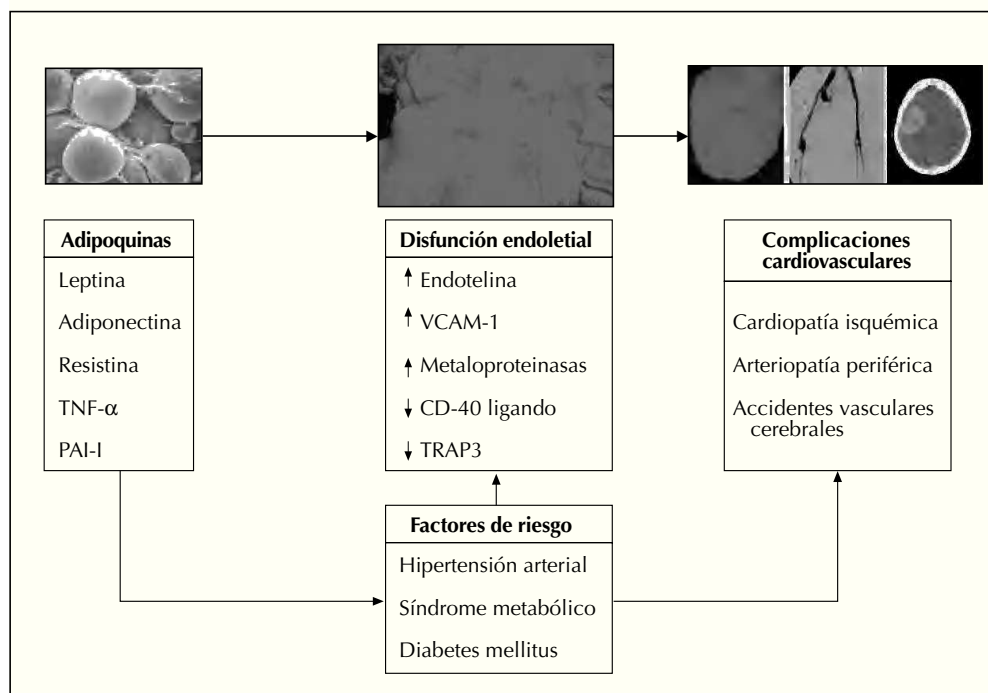


Fig. 3. Esquema de la fisiopatología de las adipoquinas con los principales factores de riesgo cardiovascular y las complicaciones cardiovasculares.

PA  $\geq 130/85$  mmHg es uno de los más prevalentes en el SM y en que, a la inversa, los sujetos diagnosticados de HTA muestran alta prevalencia de SM. En general, los estudios internacionales han encontrado que el criterio de PA está presente en el 35%-60% de los sujetos incluidos, variando grandemente en función de si los estudios son de prevención primaria o secundaria. Además, en un estudio de seguimiento a largo plazo de pacientes diagnosticados de HTA el SM aumentó el riesgo de complicaciones cardíacas y cerebrovasculares en un 40% respecto a los que no tenían SM<sup>27</sup>. El riesgo de complicaciones cardiovasculares que confiere el SM en esta cohorte de hipertensos era similar al de la hipercolesterolemia, el tabaquismo o la hipertrofia ventricular izquierda.

La situación en España está menos descrita y contamos con pocos estudios de seguimiento. En la encuesta realizada en la Comunidad Canaria<sup>29</sup> se encontró que la prevalencia de SM era del 24% y que el criterio de PA  $\geq 130/85$  mmHg estaba presente en el 48,9% de los encuestados. En el estudio prospectivo de una cohorte de pacientes con DM, Gimeno et al<sup>30</sup> han demostrado que el SM confiere un elevado riesgo de complicaciones cardiovasculares. Teniendo en cuenta que más de la mitad de los pacientes estaban diagnosticados de HTA, no parece aventurado extrapolar los resultados de las cohortes americanas a la población española. La tercera encuesta nacional de salud estadounidense (NHANES III)<sup>11</sup> demostró la elevada prevalencia de SM en una muestra no seleccio-

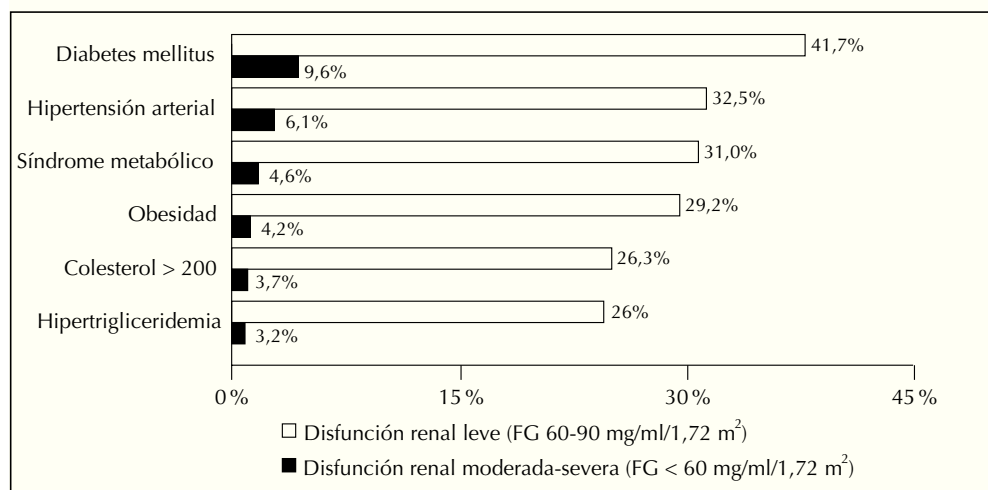
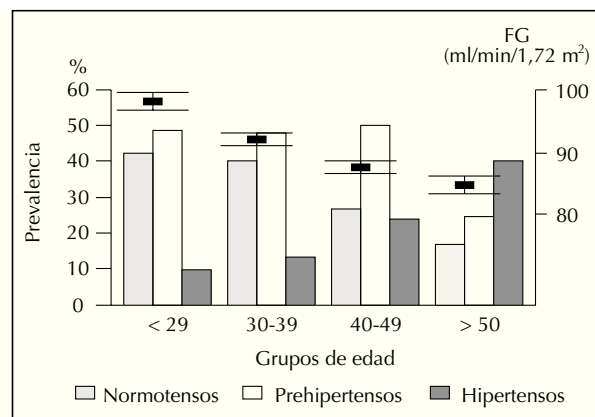


Fig. 4. Prevalencia de algún grado de disfunción renal (valorada mediante el filtrado glomerular estimado por la ecuación MDRD) en el subanálisis del Registro MESYAS. Tomada de Cordero A, et al<sup>25</sup>. FG: filtrado glomerular.

nada de población. Concretamente, el 24% de los sujetos encuestados presentaban al menos tres criterios diagnósticos de SM. El criterio de PA estaba presente en el 34% del total de los encuestados, siendo el tercero más prevalente después de la obesidad abdominal (38,6%) y el HDL bajo (37,1%); en los varones y los afro-americanos era el componente más frecuente. Resultados superponibles se han encontrado en subsiguientes análisis de cohortes tan importantes como las de los estudios Framingham<sup>12</sup>, WOSCOPS<sup>13</sup> o *Women's Health Study*<sup>14</sup>. Además, todas coinciden en que más del 75% de los sujetos que son diagnosticados de SM son, además, hipertensos.

Tras la publicación del JNC VII<sup>9</sup> se evaluó la prevalencia de prehipertensión en la población del NHANES III y los resultados son altamente relevantes: la prehipertensión estaba presente en el 31% de la muestra<sup>31</sup>. Aunque la prevalencia de HTA fue igual entre ambos sexos, los varones mostraron prevalencia llamativamente superior de prehipertensión (40% frente a 23%). Casi simultáneamente se dieron a conocer resultados más amplios de esta población en relación a la prehipertensión, que mostraron que los sujetos englobados en esta categoría presentan mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular como dislipemia, DM o sobrepeso-obesidad, pero menor prevalencia de tabaquismo<sup>32</sup>. Esto demuestra que la categoría de prehipertensión se asocia a mayor riesgo cardiovascular, aunque ningún estudio de seguimiento ha demostrado su relación con mayor incidencia de complicaciones cardiovasculares. La serie de Kanauchi et al<sup>33</sup> demuestra que los sujetos con prehipertensión tienen mayor prevalencia de SM (19,2%) respecto a los normotensos (9,9%), aunque menor que los hipertensos (29,8%). Además, demuestran que los valores de resistencia y sensibilidad a la insulina son muy diferentes en estas tres categorías, de forma que cuanto mayor es el grado de hipertensión mayor es el valor de los parámetros de resistencia a la insulina.

El Registro MESYAS ha demostrado en los más de 11.000 trabajadores incluidos en el momento del análisis que la prehipertensión está presente en casi el 50% de los trabajadores activos, siendo la categoría de PA más prevalente en la muestra<sup>34</sup>. Coincidiendo con los datos del NHANES III, la prevalencia de prehipertensión se mantiene relativamente constante en función de la edad, mientras que la HTA tiende a ir aumentando de forma paralela a la edad (fig. 5). La prehipertensión se asocia a mayor prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular y peor función renal, pero el análisis multivariante demuestra que únicamente los marcadores clínicos de resistencia insulínica (glucemia basal alterada, DM, coeficiente triglicéridos/HDL y obesidad) se asocian



**Fig. 5. Prevalencia de las diferentes categorías de presión arterial y valor medio de filtrado glomerular en función de la edad en el Registro MESYAS. Tomada de Cordero A, et al<sup>34</sup>. FG: filtrado glomerular.**

a la presencia de prehipertensión. Este subanálisis del Registro MESYAS nos ha permitido defender la idea de que la prehipertensión afecta a la mitad de los trabajadores laboralmente activos y es un estado de resistencia insulínica pero no de disfunción renal inicial.

Por otra parte, en 1.000 pacientes consecutivos que acudieron a las consultas externas a nuestro departamento de Cardiología encontramos que la mitad (52,8%) de los pacientes hipertensos presentaban, además, SM<sup>35</sup>. Además, el 22,1% de los hipertensos presentaban cardiopatía isquémica y la mayoría de hipertensos que presentaban cardiopatía isquémica tenían SM (fig. 6). En el análisis multivariante, ajustado por edad, sexo y tabaquismo, observamos una potente asociación del SM con la cardiopatía isquémica en los pacientes hipertensos (momio relativo: 4,5; intervalo de fiabilidad al 95%: 2,1-9,3).

## Implicaciones terapéuticas

### Estilo de vida

Las directrices de tratamiento del SM<sup>6</sup>, las de HTA<sup>9</sup> o las de dislipemias<sup>7</sup> especifican tajantemente que las medidas no farmacológicas deben ser aplicadas enérgicamente. El control del sobrepeso, la dieta equilibrada y la práctica de ejercicio físico son las estrategias fundamentales para el control global de los factores de riesgo cardiovascular<sup>6-9</sup>.

Actualmente contamos con pocos estudios que hayan cuantificado el efecto de estas medidas en pacientes con SM. Un subanálisis de los pacientes con intolerancia hidrocarbonada del *Diabetes Prevention Program*<sup>36</sup> demuestra que la estrategia de control de los estilos de vida es más eficaz en la aparición de los componentes del SM, con tres años de seguimiento, que el

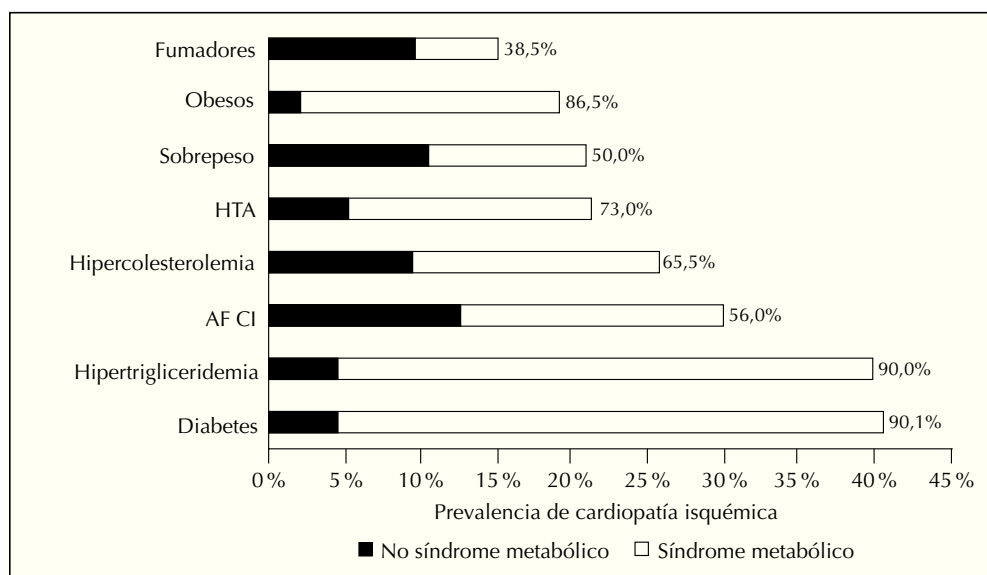


Fig. 6. Porcentaje de síndrome metabólico entre los pacientes ambulatorios de una consulta de Cardiología agrupados por los factores de riesgo cardiovascular clásicos en relación con la presencia de cardiopatía isquémica. (Cordero et al<sup>35</sup>). AF CI: antecedentes familiares de cardiopatía isquémica; HTA: hipertensión arterial.

tratamiento con metformina. Además, únicamente la estrategia de control intenso del sobrepeso, los hábitos dietéticos y la actividad física consiguió disminuir la progresión de las cifras de PA y los triglicéridos y fue la más eficaz en el tratamiento del SM.

En un estudio realizado con pacientes de una unidad de obesidad española, el control del sobrepeso con dieta mejoró la mayoría de los factores de riesgo cardiovascular, de forma proporcional a la pérdida de peso<sup>37</sup>. En lo referente a la HTA, tanto si los pacientes estaban diagnosticados previamente o no de HTA, la pérdida de peso se asoció a descensos significativos de la PA, tan relevantes como 8 mmHg de PA sistólica con pérdidas del 5%-10% de peso o hasta 20 mmHg con pérdidas >20% de peso. Los resultados respecto al descenso de la glucemia, trigliceridemia y colesterolemia fueron similares.

### Fármacos antihipertensivos

En cuanto a la intervención farmacológica, el control de la HTA con el antagonismo del sistema renina-angiotensina-aldosterona ofrece beneficios más allá del control de la PA<sup>6</sup>. En los pacientes diabéticos concretamente estos grupos terapéuticos han demostrado proporcionar superior efecto protector de la función renal en el tratamiento de la hipertensión arterial<sup>38</sup> y, más recientemente, cuando se inician tras un síndrome coronario agudo<sup>39, 40</sup>. Las recomendaciones actuales (JNC VII<sup>7</sup> y la actualización de las guías de hipertensión arterial de la Sociedad Española de Cardiología<sup>41</sup>) recomiendan los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o los antagonistas de los receptores de angiotensina en pacientes diabéticos o en los afectos de

insuficiencia renal crónica. En el documento de consenso *American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association*<sup>6</sup> se recomienda el inicio del tratamiento farmacológico antihipertensivo de los sujetos con SM mediante el bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona, aunque reconoce que lo esencial es el control de la PA mediante cualquiera de las estrategias farmacológicas disponibles.

Los resultados del estudio ASCOT-BPLA<sup>42</sup> posiblemente aclaren parcialmente esta indicación. Este estudio incluyó a 19.257 pacientes con hipertensión y, al menos, dos factores de riesgo cardiovascular más que fueron tratados aleatoriamente con una estrategia basada en amlodipino, en la que se podía añadir perindopril, frente a una estrategia con atenolol que se podía suplementar con un diurético tiazídico. El seguimiento fue suspendido precozmente a los 5,5 años por la reducción en la incidencia de todas las complicaciones cardiovasculares, la mortalidad y la aparición de nuevos casos de diabetes con la estrategia basada en amlodipino. Además, en el subgrupo de pacientes con SM esta estrategia obtuvo una protección del 16% frente a la aparición de cualquier complicación cardiovascular.

En el estudio citado de Verdecchia et al<sup>27</sup> los diuréticos fueron el único grupo antihipertensivo que se asoció a la aparición de nuevos casos de DM. Clásicamente se ha asociado el tratamiento con betabloqueantes al empeoramiento del control metabólico de los pacientes con HTA, pero este estudio de seguimiento a largo plazo no lo corrobora. Este hecho discrepante respecto a la evidencia previa podría explicarse en base a los resultados del estudio GEMINI<sup>43</sup>,

que demuestra que no todos los betabloqueantes tienen el mismo efecto sobre el metabolismo de la glucosa y los lípidos. Concretamente, el tratamiento con carvedilol no alteró el metabolismo hidrocarbonado e incluso mejoró la sensibilidad a la insulina comparado con metoprolol. En el caso de la prevención secundaria, el tratamiento antihipertensivo combinado de un antagonista del calcio con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina ha demostrado reducir la aparición de nuevos casos de DM<sup>44</sup>, por lo que supone una excelente alternativa para los pacientes con cardiopatía isquémica que tengan especial riesgo de desarrollar DM, como son los pacientes con SM<sup>13</sup>.

### Bloqueo del sistema endocannabinoide

Una nueva y prometedora alternativa es el bloqueo del sistema endocannabinoide mediante un antagonista selectivo, el rimonabant<sup>45</sup>. El tratamiento con 20 mg/día de este fármaco ha demostrado ofrecer beneficios muy significativos en los sujetos con obesidad y dislipemia, puesto que además de considerable pérdida de peso reduce los valores de triglicéridos, proteína-C reactiva, glucemia y leptina. Además, aumenta en un 23,4 % los valores de HDL, mejora los parámetros de resistencia insulínica y aumenta los valores de adiponectina. Todos estos resultados se tradujeron en disminución de la prevalencia de SM del 52,9% al 25,8% en los que recibieron una dosis diaria de 20 mg de rimonabant y del 55,9% al 40% en la rama de 5 mg/día. Además, se apreció descenso significativamente superior respecto al placebo de los valores de presión arterial (13,1 y 6,3 mmHg en presión arterial sistólica y diastólica, respectivamente), siendo, además, el efecto mayor en los sujetos diagnosticados de HTA previamente. Sin duda esta nueva estrategia terapéutica se constituye como una línea prometedora para el tratamiento de los sujetos con HTA y SM.

### Tratamiento hipolipemiante

Dos estudios recientes demuestran la importancia del tratamiento con estatinas en sujetos de riesgo moderado independientemente de los niveles de colesterol total. El estudio ASCOT-LLA<sup>46</sup> analizó pacientes con HTA sin hipercolesterolemia (colesterol <220 mg/dl) a dosis baja de estatina o placebo. El estudio fue suspendido precozmente puesto que el tratamiento con 10 mg de atorvastatina se asoció a reducción del 36% de la incidencia de complicaciones cardíacas, letales o no. En el subgrupo de sujetos diagnosticados de SM, que alcanzaban el 38%, el tratamiento se asoció a menor aparición de complicaciones,

aunque este efecto no obtuvo significación estadística. La marcada tendencia protectora de complicaciones mayores, la baja aparición de efectos secundarios y la suspensión precoz del estudio refuerzan la recomendación de iniciar tratamiento precoz con estatinas en los pacientes con SM.

Otra publicación altamente relevante en el área de la prevención primaria ha sido la del estudio CARDS<sup>47</sup>. Con la misma dosis de estatina que el estudio anterior comparada con placebo, con más de cuatro años de seguimiento ha demostrado que en pacientes con DM sin hipercolesterolemia se consigue disminuir en un 30% la incidencia de una primera complicación cardiovascular. En este estudio no se especifica el efecto del tratamiento en los pacientes con SM.

### Metabolismo hidrocarbonado

En lo referente al control del metabolismo hidrocarbonado, los datos acerca de las estrategias terapéuticas en los pacientes con SM son muy escasos. El tratamiento con acarbosa en sujetos con intolerancia hidrocarbonada<sup>48</sup> ha demostrado disminuir la incidencia de complicaciones cardiovasculares en un 49% e, interesantemente, también la aparición de HTA en un 34%. En el estudio STOP-NIDDM esta estrategia terapéutica ofrece disminuciones significativas de peso, perímetro abdominal y PA, además de los beneficios metabólicos (disminución de la glucemia basal y los triglicéridos). Estos resultados resaltan que acarbosa es una alternativa terapéutica eficaz en el SM, siempre que sea bien tolerada. Las tiazolidindionas, agonistas PPAR- $\gamma$ , son un grupo terapéutico de creciente interés. Pese a que empeoran ligeramente el perfil lipídico, disminuyen la glucemia y, además, han demostrado reducir la presión arterial, la insulinoresistencia y la disfunción endotelial en sujetos con SM sin cardiopatía isquémica<sup>49</sup>. Además, la adición de rosiglitazona al tratamiento previo ha demostrado disminuir la tasa de restenosis en los pacientes diabéticos revascularizados<sup>50</sup>. El estudio PROactive<sup>51</sup>, que estudió a pacientes diabéticos con macroangiopatía tratados aleatoriamente con pioglitazona o placebo, ha demostrado que el tratamiento con esta tiazolidindiona se asocia a reducción de la mortalidad y la incidencia de infarto de miocardio y accidentes cerebrovasculares. Aunque no se especifica el SM como subgrupo en esta serie de 5.238 diabéticos, dado que el 75% eran hipertensos y el índice de masa corporal medio era 30,7 kg/m<sup>2</sup>, es fácil suponer que la prevalencia de SM es elevada y que los llamativos resultados de la muestra sean extrapolables a la prevención secundaria de los pacientes con HTA y SM.

# Bibliografía

1. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364:937-52.
2. Tunstall-Pedoe H, Vanuzzo D, Hobbs M, Mähönen M, Cepaitis Z, Kuulasmaa K, et al. Estimation of contribution of changes in coronary care to improving survival, event rates, and coronary heart disease mortality across the WHO MONICA Project populations. *Lancet*. 2000;355:688-700.
3. González-Juanatey JR, Alegría E, Lozano JV, Llisteri JL, García JM, González-Maqueda I. Impacto de la hipertensión en la cardiopatía en España. Estudio CARDIOTENS 1999. *Rev Esp Cardiol*. 2001;54:139-49.
4. Ramos R, Marrugat J, Basagana X, Sala J, Masiá R, Elosua E, for the REGICOR Investigators. The role of age in cardiovascular risk factor clustering in non-diabetic population free of coronary heart disease. *Eur J Epidemiol*. 2004;19:299-304.
5. Reaven G. The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? Different names, different concepts, and different goals. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2004;33:283-303.
6. Grundy SM, Hansen B, Smith SC, Cleeman JI, Kahn RA; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Diabetes Association. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. *Circulation*. 2004;109:551-6.
7. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). 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 final report. *Circulation*. 2002;106:3143-421.
8. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J, for the IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome: a new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366:1059-62.
9. Chobanian AV, Bakris GR, Black HF, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al, for the National Heart, Lung and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003;289:2560-72.
10. Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities: the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med*. 1996;334:374-81.
11. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM; Third National Health and Nutrition Survey (NHANES III); National Cholesterol Education Program (NCEP). NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes*. 2003;52:1210-4.
12. Rutter MK, Meigs JB, Sullivan LM, D'Agostino RB, Wilson PW. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and prediction of cardiovascular events in the Framingham Offspring Study. *Circulation*. 2004;110:380-5.
13. 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.
14. 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.
15. Schillaci G, Pirro M, Vaudo G, Gemelli F, Marchesi S, Porcellati C, et al. Prognostic value of the metabolic syndrome in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1817-22.
16. Ascaso JF, Romero P, Real JT, Lorente RI, Martínez-Valls J, Carmena R. Abdominal obesity, insulin resistance, and metabolic syndrome in a southern European population. *Eur J Intern Med*. 2003;14:101-6.
17. Cheal KL, Abbasi F, Lamendola C, McLaughlin T, Reaven GM, Ford ES. Relationship to insulin resistance of the Adult Treatment Panel III diagnostic criteria for identification of the metabolic syndrome. *Diabetes*. 2004;53:1195-200.
18. Guallar-Castellón P, Banegas JR, García MJ, Gutiérrez-Fisac JL, López E, Rodríguez-Artalejo F. Asociación de la enfermedad cardiovascular con el sobrepeso y la obesidad en España. *Med Clin (Barc)*. 2002;118:616-8.
19. Alegría E, Cordero A, Grima A, Casasnovas JA, Laclaustra M, Luengo E, et al. Prevalencia de síndrome metabólico en población laboral española: Registro MESYAS. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:797-806.
20. Verma S, Li SH, Wang CH, Fedak PW, Li RK, Weisel RD, et al. Resistin promotes endothelial cell activation: further evidence of adipokine-endothelial interaction. *Circulation*. 2003;108:736-40.
21. Iwashima Y, Katsuya T, Ishikawa K, Ouchi N, Ohishi M, Sugimoto K, et al. Hypoadiponectinemia is an independent risk factor for hypertension. *Hypertension*. 2004;43:1318-23.
22. Eikelis N, Schlaich M, Aggarwal A, Kaye D, Esler M. Interactions between leptin and the human sympathetic nervous system. *Hypertension*. 2003;41:1072-9.
23. Hall JE. The kidney, hypertension and obesity. *Hypertension*. 2003;41:625-33.
24. Chen J, Muntner P, Hamm LL, Jones DW, Batuman V, Fonseca V, et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. *Ann Intern Med*. 2004;140:167-74.
25. Cordero A, Laclaustra M, León M, Casasnovas JA, Grima A, Najar M, et al. Factores de riesgo cardiovascular y síndrome metabólico asociados con la disfunción renal subclínica. *Med Clin (Barc)*. 2005;125:653-8.
26. Scuteri A, Najjar AS, Muller DC, Andres R, Hougaku H, Metter EJ, et al. Metabolic syndrome amplifies the age-associated increases in vascular thickness and stiffness. *Am J Coll Cardiol*. 2004;43:1388-95.
27. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, Borgioni C, Gattobigio R, Filippucci L, et al. Adverse prognostic significance of new diabetes in treated hypertensive subjects. *Hypertension*. 2004;43:963-9.
28. Reilly MP, Rader DJ. The metabolic syndrome: more than the sum of its parts? *Circulation*. 2003;108:1546-51.
29. Álvarez EE, Ribas L, Serra L. Prevalencia del síndrome metabólico en la población de la Comunidad Canaria. *Med Clin (Barc)*. 2003;120:172-4.
30. Gimeno JA, Lou JM, Molinero E, Poned B, Portilla DP. Influencia del síndrome metabólico en el riesgo cardiovascular de pacientes con diabetes tipo 2. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:507-13.
31. Wang Y, Wang QJ. The prevalence of prehypertension and hypertension among US adults according to the new Joint National Committee guidelines: new challenges of the old problem. *Arch Intern Med*. 2004;164:2126-34.
32. Greenlund KJ, Croft JB, Mensah GA. Prevalence of heart disease and stroke risk factors in persons with prehypertension in the United States, 1999-2000. *Arch Intern Med*. 2004;164:2113-8.
33. Kanauchi M, Kanauchi K, Hashimoto T, Saito Y. Metabolic syndrome and new category "pre-hypertension" in a Japanese population. *Curr Med Res Opin*. 2004;20:1365-70.
34. Cordero A, Laclaustra M, León M, Grima A, Casasnovas JA, Luengo E, et al. Prehypertension is associated with insulin resistance state and not to initial renal function impairment: a MESYAS registry substudy. *Am J Hypertens*. 2006;19:189-96.
35. Cordero A, Moreno J, Martín A, Nasarre E, Castaño S, Gavira JJ, et al. Prevalencia de síndrome metabólico y asociación con la cardiopatía isquémica en pacientes cardiológicos ambulatorios. *Rev Clin Esp*. 2006; aceptado, en prensa.

36. Orchard TJ, Temprosa M, Goldberg R, Haffner S, Ratner R, Marcovina S, et al. The Effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: The Diabetes Prevention Program randomized trial. *Ann Intern Med.* 2005;142:611-9.
37. Bautista-Castaño I, Molina-Cabrillana J, Montoya-Alonso JA, Serra-Majem L. Factores de riesgo cardiovascular en el sobrepeso y la obesidad. Variaciones tras tratamiento de pérdida ponderal. *Med Clin (Barc).* 2003;121:485-91.
38. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al, for the RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2001;345:861-9.
39. Hillege HL, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ, Navis G, Grobbee DE, de Graeff PA, et al. Accelerated decline and prognostic impact of renal function after myocardial infarction and the benefits of ACE inhibition: the CATS randomized trial. *Eur Heart J.* 2003;24:412-20.
40. Tokmakova MP, Skali H, Kenchaiah S, Braunwald E, Rouleau JL, Packer M, et al. Chronic kidney disease, cardiovascular risk, and response to angiotensin-converting enzyme inhibition after myocardial infarction: the Survival And Ventricular Enlargement (SAVE) study. *Circulation.* 2004;110: 3667-73.
41. González-Juanatey JR, Mazón P, Soria F, Barrios V, Rodríguez L, Bertomeu V. Actualización (2003) de las Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Cardiología en hipertensión arterial. *Rev Esp Cardiol.* 2003;56:487-97.
42. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al, for the ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366:895-906.
43. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, McGill JB, Messerli FH, Phillips RA, et al, for the GEMINI Investigators. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled study. *JAMA.* 2004;292:2227-36.
44. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, et al, for the INVEST Investigators. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;290:2805-16.
45. Després JP, Golay A, Sjöström L, for the Rimonabant in Obesity-Lipids Study Group. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *N Engl J Med.* 2005;353:2121-34.
46. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al, for the ASCOT Investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2004;361: 1149-58.
47. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone, et al, for the CARDS Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2004;364:685-96.
48. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Lakso M, for the STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA.* 2003;290:486-94.
49. Wang TD, Chen WJ, Lin JW, Chen MF, Lee YT. Effects of rosiglitazone on endothelial function, C-reactive protein, and components of the metabolic syndrome in nondiabetic patients with the metabolic syndrome. *Am J Cardiol.* 2004;93: 362-5.
50. Choi D, Kim SK, Choi SH, Ko YG, Ahn CW, Jang Y, et al. Preventative effects of rosiglitazone on restenosis after coronary stent implantation in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27:2654-60.
51. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al, for the PROactive Investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive study (Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366: 1279-89.