



UNIVERSITAT
JAUME·I

TESIS DOCTORAL

Aplicación de las gráficas de control CUSUM en el análisis de los diversos componentes del síndrome metabólico

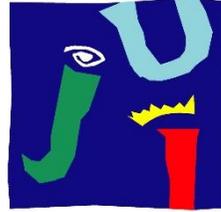
Presentada por:
Erica Forcadell Comes

Bajo la dirección de
los doctores:

Carlos Fortea Sanchis
Vicente Javier Escrig Sos

Marzo de 2021

**Programa de Doctorado en
Ciencias Biomédicas y Salud**
Escuela de Doctorado de la
Universitat Jaume I



**UNIVERSITAT
JAUME·I**

**APLICACIÓN DE LAS GRÁFICAS DE CONTROL CUSUM EN EL
ANÁLISIS DE LOS DIVERSOS COMPONENTES DEL SÍNDROME
METABÓLICO**

Memoria presentada por **Erica Forcadell Comes** para optar al grado de doctora por la Universitat Jaume I

Erica Forcadell Comes

Carlos Fortea Sanchis

Vicente Javier Escrig Sos

Castellón de la Plana, marzo de 2021

Financiación recibida

Beca de la fundación del Colegio Oficial de Médicos de Castellón.

Agradecimientos

Debo agradecer de manera especial y sincera al doctor Carlos Fortea Sanchis, por su incansable ánimo para que iniciara mis andanzas en el mundo de la investigación y no me perdiera en el camino. Sin su apoyo, confianza y perseverancia esta tesis no hubiera visto el final. Muchas gracias por guiar las ideas y facilitarme tantas horas de trabajo, tu disponibilidad y paciencia en este largo trayecto.

Quiero expresar también mi más sincero agradecimiento al doctor Javier Escrig, por su gran ayuda desinteresada tanto en la idea inicial como las posteriores modificaciones, la estadística y la redacción de la tesis.

Al doctor Ferran Martínez García por haber aceptado la tutoría de esta tesis desde el primer momento y por su constante disposición para ayudar.

También agradecer a José Francisco Igual Luís, con el que he compartido cuatro años de docencia como mi tutor de especialidad medicina familiar y comunitaria, y posteriormente ha seguido a mi lado, participando en la redacción de la tesis. Mi objetivo siempre será intentar ser tan buena profesional y responsable como me ha mostrado él, para ayudar a conservar la salud de las personas de forma integral, a nivel personal, familiar y social.

Finalmente, agradecer a mis compañeras de residencia Laura Simón Monterde y Montserrat Ordiñana Guerrero por su ayuda en la recogida y creación de la base de datos al inicio del proyecto de investigación.

Índice

Introducción	Pág. 15
1. Definición	Pág. 15
2. Fisiopatología	Pág. 16
2.1. Componentes del síndrome metabólico	Pág. 17
2.1.1. Alteraciones del metabolismo hidrocarbonado	Pág. 18
2.1.2. Obesidad abdominal	Pág. 19
2.1.3. Anomalías lipoproteicas	Pág. 23
2.1.4. Hipertensión arterial	Pág. 25
2.1.5. Otros componentes del síndrome metabólico	Pág. 25
2.2. Síndrome metabólico y riesgo cardiovascular	Pág. 26
3. Criterios diagnósticos	Pág. 28
4. Epidemiología	Pág. 38
5. Importancia del síndrome metabólico en atención primaria	Pág. 44
6. Gráficas de control de calidad	Pág. 45
6.1. Curvas Cumulative Sum (CUSUM)	Pág. 47
6.1.1. Gráficas CUSUM de modelaje de variables cuantitativas (CUSUM de riesgos ajustados)	Pág. 51
Hipótesis y objetivos	Pág. 61
1. Justificación del estudio	Pág. 61
2. Hipótesis	Pág. 62
3. Objetivos principales	Pág. 63
4. Objetivos secundarios	Pág. 64
Material y métodos	Pág. 65
1. Población	Pág. 65
2. Variables	Pág. 66
3. Método de captación y/o selección de los sujetos	Pág. 73
4. Problemas de medición	Pág. 73
5. Posibles soluciones previstas	Pág. 74
6. Métodos estadísticos	Pág. 75
6.1. Curvas Cumulative Sum	Pág. 76

Resultados	Pág. 79
1. Análisis descriptivo	Pág. 79
1.1. Seguimiento	Pág. 81
1.2. Infradiagnóstico del síndrome metabólico	Pág. 81
1.3. Variables epidemiológicas y componentes del SM	Pág. 82
1.4. Eventos cardiovasculares	Pág. 85
1.5. Control de los factores de riesgo cardiovascular	Pág. 86
2. Análisis univariante	Pág. 87
3. Gráficas Cumulative Sum de los factores de riesgo cardiovascular	Pág. 88
3.1. Edad	Pág. 89
3.2. Metabolismo hidrocarbonado	Pág. 93
3.2.1. Glucemia basal	Pág. 93
3.2.2. Hemoglobina glicosilada	Pág. 94
3.3. Metabolismo lipídico	Pág. 95
3.3.1. Triglicéridos	Pág. 95
3.3.2. Colesterol HDL	Pág. 96
3.3.3. Colesterol LDL	Pág. 97
3.3.4. Ratio colesterol LDL/HDL	Pág. 99
3.4. Tensión arterial	Pág. 100
3.4.1. Tensión arterial sistólica	Pág. 100
3.4.2. Tensión arterial diastólica	Pág. 102
3.5. Obesidad	Pág. 103
3.5.1. Perímetro abdominal	Pág. 103
3.5.2. Índice masa corporal	Pág. 105
4. Aplicación de los puntos de corte obtenidos mediante las gráficas CUSUM	Pág. 106
4.1. Edad y sexo	Pág. 106
4.2. Metabolismo hidrocarbonado	Pág. 110
4.2.1. Glucemia basal	Pág. 110
4.2.2. Hemoglobina glicosilada	Pág. 111
4.3. Metabolismo lipídico	Pág. 113
4.3.1. Triglicéridos	Pág. 113
4.3.2. Colesterol total	Pág. 114
4.3.3. Colesterol HDL	Pág. 115
4.3.4. Colesterol LDL	Pág. 118
4.3.5. Ratio colesterol LDL/HDL	Pág. 119
4.4. Tensión arterial	Pág. 121

4.4.1. Tensión arterial sistólica	Pág. 121
4.4.2. Tensión arterial diastólica	Pág. 122
4.5. Obesidad abdominal	Pág. 124
4.5.1. Perímetro abdominal	Pág. 124
4.5.2. Índice masa corporal	Pág. 126
5. Análisis multivariante	Pág. 129
Discusión	Pág. 131
1. Análisis descriptivo.	Pág. 131
2. Análisis de los diversos componentes del síndrome metabólico	Pág. 133
2.1 . Edad	Pág. 133
2.2 . Metabolismo hidrocarbonado	Pág. 135
2.2.1. Glucemia basal alterada	Pág. 135
2.2.2. Hemoglobina glicosilada	Pág. 136
2.3 . Metabolismo lipídico	Pág. 137
2.3.1. Triglicéridos	Pág. 137
2.3.2. Colesterol HDL	Pág. 139
2.3.3. Colesterol LDL	Pág. 140
2.3.4. Ratio colesterol LDL/HDL	Pág. 142
2.4 . Hipertensión arterial	Pág. 143
2.5 . Obesidad abdominal	Pág. 144
2.5.1. Perímetro abdominal	Pág. 144
2.5.2. Índice masa corporal	Pág. 146
3. Análisis multivariante	Pág. 147
4. Infradiagnóstico del SM	Pág. 148
5. Limitaciones del trabajo	Pág. 150
6. Resumen de gráficas CUSUM	Pág. 153
Conclusiones	Pág. 157
Bibliografía	Pág. 159

Abreviaturas

SM: Síndrome metabólico.

ECV: Enfermedad cardiovascular.

DM: Diabetes mellitus.

GBA: Glucemia basal alterada.

HbA1c: Hemoglobina glicosilada.

HTA: Hipertensión arterial.

TAS: Tensión arterial sistólica.

TAD: Tensión arterial diastólica.

TAM: Tensión arterial media.

PA: Perímetro abdominal.

IMC: Índice de masa corporal.

ATP III: Adult Treatment Panel III.

EGIR: European Group for the Study of Insulin Resistance.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

IDF: International Diabetes Federation.

AACE: American Association of Clinical Endocrinologists.

AHA/NHLBI: American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute.

JIS: Joint Interim Statement.

HR: Hazard ratio.

OR: Odds ratio.

IC: Intervalo de confianza.

Índice de tablas, figuras y gráficos

Tablas

Tabla 1. Clasificación del tipo de obesidad según la OMS. (Pág. 20)

Tabla 2. Puntos de corte del perímetro abdominal según las distintas organizaciones. (Pág. 22)

Tabla 3. Criterios diagnósticos de síndrome metabólico según las distintas asociaciones. (Pág. 37)

Tabla 4. Prevalencia de SM según el país y los distintos criterios diagnósticos. (Pág. 40)

Tabla 5. Prevalencia de SM en diferentes regiones de España. (Pág. 43)

Tabla 6. Ejemplo de gráficas CUSUM. (Pág. 54)

Tabla 7. Criterios de inclusión y exclusión. (Pág. 65)

Tabla 8. Variables del estudio. (Pág. 66-70)

Tabla 9. Relación entre la aparición de ECV y los distintos componentes del SM. (Pág. 83)

Tabla 10. Variables demográficas y epidemiológicas de la muestra estadificadas por sexo. (Pág. 85)

Tabla 11. Relación entre el control de los factores de riesgo y ECV. (Pág. 87)

Tabla 12. Análisis univariante de los diversos factores de riesgo para ECV. (Pág. 88)

Tabla 13. Características epidemiológicas de la muestra según los grupos de edad. (Pág. 107)

Tabla 14. Características epidemiológicas de la muestra en mujeres según los grupos de edad. (Pág. 108)

Tabla 15. Características epidemiológicas de la muestra en hombres según los grupos de edad. (Pág. 109)

Tabla 16. Características epidemiológicas según los grupos de riesgo de glucemia basal. (Pág. 111)

Tabla 17. Características epidemiológicas según los grupos de riesgo de hemoglobina glicosilada. (Pág. 112)

Tabla 18. Características epidemiológicas según los grupos de riesgo de triglicéridos. (Pág. 114)

Tabla 19. Características epidemiológicas según los grupos de riesgo de colesterol total. (Pág. 115)

Tabla 20. Características epidemiológicas según los grupos de riesgo de colesterol HDL en mujeres. (Pág. 116)

Tabla 21. Características epidemiológicas según los grupos de riesgo de colesterol HDL en hombres. (Pág. 119)

Tabla 22. Características epidemiológicas según los grupos de riesgo de colesterol LDL. (Pág. 119)

Tabla 23. Características epidemiológicas según los grupos de riesgo para la ratio LDL/HDL. (Pág. 120)

Tabla 24. Características epidemiológicas según los grupos de riesgo de tensión arterial sistólica. (Pág. 122)

Tabla 25. Características epidemiológicas según los grupos de riesgo de tensión arterial diastólica. (Pág. 123)

Tabla 26. Características epidemiológicas según los grupos de perímetro abdominal en mujeres. (Pág. 125)

Tabla 27. Características epidemiológicas según los grupos de perímetro abdominal en hombres. (Pág. 126)

Tabla 28. Características epidemiológicas según los grupos de IMC. (Pág. 127)

Tabla 29. Análisis descriptivo de los puntos de corte de los factores de riesgo para la aparición de ECV. (Pág. 128)

Tabla 30. Regresión logística: factores de riesgo cardiovascular. (Pág. 129)

Figuras

Figura 1. Prevalencia del síndrome metabólico en diversos países, etnia y edad. (Pág. 38)

Figura 2. Prevalencia del SM según las diversas comunidades autónomas y sexo. (Pág. 42)

Figura 3. Pirámide poblacional del centro de salud de Pintor Sorolla durante el año 2015. (Pág. 79)

Figura 4. Pirámide poblacional del centro de salud de San Agustín durante el año 2015. (Pág. 80)

Gráficos

Gráfico 1. Ejemplo de gráfica CUSUM. (Pág. 53)

Gráfico 2. Curva CUSUM: Eventos cardiovasculares según la edad. (Pág. 56)

Gráfico 3. Curva CUSUM: ECV según la edad. (Pág. 90)

Gráfico 4. Curva CUSUM: ECV según la edad en mujeres. (Pág. 91)

Gráfico 5. Curva CUSUM: ECV según la edad en hombres. (Pág. 92)

Gráfico 6. Curva CUSUM: ECV según los niveles de glucemia basales. (Pág. 93)

Gráfico 7. Curva CUSUM: ECV según los niveles de hemoglobina glicosilada. (Pág. 94)

Gráfico 8. Curva CUSUM: ECV según los niveles de triglicéridos. (Pág. 95)

Gráfico 9. Curva CUSUM: ECV según los niveles de HDL en mujeres. (Pág. 96)

Gráfico 10. Curva CUSUM: ECV según los niveles de HDL en hombres. (Pág. 97)

Gráfico 11. Curva CUSUM: ECV según los niveles de LDL. (Pág. 98)

Gráfico 12. Curva CUSUM: ECV según el cociente entre colesterol LDL y el HDL. (Pág. 100)

Gráfico 13. Curva CUSUM: ECV según las cifras de TA sistólica. (Pág. 101)

Gráfico 14. Curva CUSUM: ECV según las cifras de TA diastólica. (Pág. 102)

Gráfico 15. Curva CUSUM: ECV según el perímetro abdominal en mujeres. (Pág. 103)

Gráfico 16. Curva CUSUM: ECV según el perímetro abdominal en hombres. (Pág. 104)

Gráfico 17. Curva CUSUM: ECV según el índice de masa corporal. (Pág. 105)

Introducción

1. DEFINICIÓN

El síndrome metabólico, también conocido como síndrome de Reaven, síndrome de resistencia a la insulina, síndrome X o síndrome plurimetabólico fue descrito inicialmente por Reaven en 1988 como un estado hiperinsulinémico asociado a intolerancia a la glucosa, niveles plasmáticos elevados de ácidos grasos libres e hipertensión arterial¹. No se trata de una simple enfermedad sino de un grupo de problemas de salud causados por la combinación de factores genéticos y factores asociados al estilo de vida, especialmente sobrealimentación y ausencia de actividad física. De esta forma el exceso de grasa corporal (particularmente la abdominal) y la inactividad física favorecen el desarrollo de la insulinoresistencia.

Actualmente se define como la conjunción de factores de riesgo cardiovascular, incluyendo: obesidad abdominal, hipertensión arterial, alteraciones del metabolismo hidrogenado, anomalías lipoproteicas (hipertrigliceridemia, lipoproteínas de alta densidad [*HDL*, del inglés High Density Lipoprotein] bajas, aumento de los ácidos grasos libres y de las lipoproteínas de baja densidad (*LDL*, del inglés Low Density Lipoprotein), así como de las lipoproteínas portadoras de apoproteína B), microalbuminuria,

estado protrombótico, marcadores inflamatorios, hiperuricemia, hiperleptinemia o el aumento de ferritina sérica; las cuales aumentan la probabilidad entre tres y cinco veces de padecer una enfermedad cardiovascular o diabetes^{2,3}.

Su importancia clínica y epidemiológica es la de ser un precursor identificable y corregible de la diabetes tipo 2 y de enfermedad cardiovascular^{4,5}, con una elevada prevalencia en los países desarrollados. La prevalencia de síndrome metabólico ha aumentado en población joven, alrededor de la cuarta década de la vida, consecuencia del estilo de vida y obesidad produciendo un aumento de riesgo cardiovascular. El riesgo de evento cardiovascular en pacientes con presencia de síndrome metabólico es aproximadamente el doble en comparación a aquellos sin síndrome metabólico⁵.

2. FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología del síndrome ha sido cuestionada en su definición. Inicialmente se describió la resistencia a la insulina como el pilar para el desarrollo de las alteraciones que conforman el mismo, como son el aumento de la presión arterial, elevación de la glicemia en ayunas, aumento de los triglicéridos, disminución del colesterol HDL^{1,6}. Posteriormente, dada la

estrecha relación entre obesidad abdominal y la insulinoresistencia, se ha sugerido a la primera como origen o factor desencadenante del síndrome⁷. El incremento de la grasa visceral abdominal tiene un papel primordial en la patogenia de este, asociándose de forma casi constante un aumento de la insulinemia y resistencia a su acción en tejidos periféricos. Está claro que el síndrome metabólico no se trata de una simple definición, sino de un conjunto de anormalidades relacionadas que, por una combinación de factores genéticos y factores de riesgo como un estilo de vida peculiar (la sobrealimentación y la inactividad o disminución de actividad física), favorecen el desarrollo de las alteraciones fisiológicas asociadas con el síndrome⁷.

2.1. Componentes del síndrome metabólico

Pese al gran número de clasificaciones y de criterios diagnósticos, en general la mayoría de consensos³ coinciden en las principales alteraciones o factores de riesgo que definen al síndrome metabólico, que son estas:

- **Alteraciones del metabolismo hidrocarbonado.**
- **Obesidad abdominal.**
- **Anomalías lipoproteicas:** hipertrigliceridemia, HDL-colesterol bajo, aumento de los ácidos grasos libres y de las partículas LDL pequeñas y

densas, así como de las lipoproteínas portadoras de apoproteína B.

- **Hipertensión arterial.**
- **Microalbuminuria.**
- Recientemente se han ido añadiendo otros factores: la **inflamación**, estado **protrombótico**, **hiperuricemia**, **hiperleptinemia** o el aumento de **ferritina sérica**.

A continuación, se detallará el estudio de los distintos componentes.

2.1.1 Alteraciones del metabolismo hidrocarbonado

La resistencia a insulina es un fenómeno común y juega un papel central en la patogenia y curso clínico de varias enfermedades. La relación entre la insulinoresistencia y la diabetes fue descrita inicialmente por Himsworth⁸ en 1936. Sin embargo, no fue hasta el año 1988 en el que Reaven⁹ describió la relación de la resistencia a la insulina con diversos factores de riesgo cardiovascular. La resistencia a la insulina se asocia a numerosas anormalidades proaterogénicas, entre las que se incluyen un estado dislipémico aterogénico (concentraciones elevadas de triglicéridos y de apolipoproteína B, una proporción aumentada de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad –colesterol LDL– y una concentración reducida de colesterol HDL), un perfil protrombótico y un estado de inflamación crónica

de bajo grado. La resistencia a la insulina contribuye también a la elevación de la presión arterial y a la intolerancia a la glucosa, conduciendo eventualmente al desarrollo de hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo II, en las personas genéticamente susceptibles¹⁰.

Desde que se describió esta relación se han descrito múltiples técnicas para medir la resistencia a la insulina, desde métodos sencillos como los niveles de glucemia e insulinemia basales, hasta análisis dinámicos o distintos índices (HOMA, QUICKI...). No obstante, la mayoría de estas pruebas conlleva procedimientos técnicamente complejos y difícilmente aplicables en la práctica clínica diaria. Por lo que, tal como se describirá en más detalle posteriormente, los criterios para el diagnóstico de SM han excluido una medida directa de la resistencia a la insulina¹⁰.

2.1.2 Obesidad abdominal

La obesidad se define como el exceso de grasa corporal, resultado del aumento de peso causado cuando se consume más energía de la que se gasta. La OMS^{11,12} define a la obesidad como un IMC igual o mayor de 30 kg/m² y la clasifica según la tabla siguiente. Esta clasificación se aplica a ambos sexos por igual, sin embargo, debería ajustarse según las distintas etnias.

Tabla 1. Clasificación del tipo de obesidad según la OMS.

Categoría	IMC
Bajo peso	<18,5 kg/m ²
Normopeso	18,5-24,99 kg/m ²
Preobesidad	25-29,99 kg/m ²
Obesidad I	30-34,99 kg/m ²
Obesidad II	35-39,99 kg/m ²
Obesidad III	≥40 kg/m ²

El sobrepeso y la obesidad parecen estar asociados con mayor morbilidad por muchas afecciones como hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, enfermedad coronaria, apoplejía, enfermedad de la vejiga, osteoartritis, apnea del sueño y algunos tipos de cáncer (endometrio, mama, próstata, colon)^{13,14}.

La importancia de la obesidad se debe fundamentalmente al gran incremento en su prevalencia a nivel mundial. Esta se encuentra en niveles epidémicos y la previsión es que siga aumentando en los próximos años. Se calcula que en Estados Unidos 2/3 de la población presentan sobrepeso u obesidad¹⁵. En nuestro país, la prevalencia de la obesidad ha ido aumentando progresivamente del 9,1% en el año 1993 al 15 % en 2006, un incremento del 65%, siendo España uno de los países con mayor prevalencia de obesidad de la Unión Europea. Además, la prevalencia de obesidad mórbida se ha duplicado; con un 5 - 8% de pacientes con IMC > 35 kg/m² y un 1% con IMC >

40 kg/m² según el estudio ENRICA 2010¹⁶. Más reciente, en el estudio IBERICAN de 2019 describen una prevalencia del 35,7% de obesidad y del 12,2% de obesidad mórbida¹⁷.

La **obesidad central o abdominal** implica el aumento y acúmulo de grasa a nivel visceral (depósito de tejido graso principalmente en hígado, músculo y páncreas). Esta grasa visceral implica la formación en el tejido graso de sustancias químicas llamadas adipoquinas, que favorecen estados proinflamatorios y protrombóticos, que a su vez van a conducir o contribuir al desarrollo de resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, alteración en la fibrinólisis y disfunción endotelial⁷.

Existen diferentes sistemas de medida para calcular de forma indirecta la obesidad abdominal como el propio IMC, el índice cintura-cadera o el perímetro abdominal. En los últimos años se ha generalizado el empleo del perímetro abdominal, ya que tiene mayor correlación con los factores de riesgo metabólico que el aumento del índice de masa corporal^{18,19}.

Diversos autores han recomendado emplear distintos puntos de corte para el perímetro abdominal en función de la etnia y el país de residencia²⁰, tal como se muestra en la tabla 2.

Tabla 2. Puntos de corte del perímetro abdominal según las distintas organizaciones²¹.

Población	Organización	PA	
		Hombres	Mujeres
Europeos	IDF	≥94 cm	≥80 cm
Caucásicos	OMS Alto riesgo	≥94 cm	≥80 cm
	OMS Muy alto riesgo	≥102 cm	≥88 cm
Estados Unidos	AHA/NHLBI	≥102 cm	≥88 cm
Canadá	Health Canada	≥102 cm	≥88 cm
Europeos	European Cardiovascular Societies	≥102 cm	≥88 cm
Asiáticos (incluido Japón)	IDF	≥90 cm	≥80 cm
Asiáticos	OMS	≥90 cm	≥80 cm
Japón	Japanese Obesity Society	≥85 cm	≥90 cm
China	Cooperative Task Force	≥85 cm	≥80 cm
Oriente medio	IDF	≥94 cm	≥80 cm
África Subsahariana	IDF	≥94 cm	≥80 cm
Centro y Sudamérica	IDF	≥90 cm	≥80 cm

En población europea, estos puntos de corte serían mayor o igual a 94 cm en hombres y 80 cm en mujeres según los criterios de la IDF²² y JIS²¹; y mayor o igual a 102 cm en hombres y 88 cm en mujeres según los criterios de la AHA/NHLBI²⁰ que se describirán en el siguiente apartado del trabajo.

Dado que nuestro país presenta rasgos diferenciadores al resto de la población europea, fundamentalmente debido a la dieta mediterránea, tal vez debería poseer unos puntos de cortes diferenciados. De este modo, existen

distintos trabajos con el objetivo de obtener los puntos de corte óptimos de perímetro abdominal para la población española. Así, Martínez-Larrad y cols.²³ en 2011 publicaron un estudio multicéntrico a nivel nacional donde se estudiaron a 3.844 sujetos de 35 a 74 años, en el cual definieron los puntos de corte óptimos en 94,5 cm en hombres y 89,5 cm en mujeres. Por su parte, Bellido y cols.²⁴ en 2013 diseñaron un estudio multicéntrico de pacientes atendidos en las consultas de endocrinología de toda España, y con un total de 3.316 casos llegaron a la conclusión que los índices antropométricos que valoran la distribución adiposa abdominal (perímetro abdominal según los criterios ATP III y el índice cintura/altura) presentan mejor capacidad predictiva para la detección de síndrome metabólico respecto a los indicadores de adiposidad total, como el IMC o el índice cintura-cadera.

La importancia en la clínica de la obesidad abdominal en el SM viene definida por su estrecha relación con la insulinoresistencia y la dificultad de medición que conlleva.

2.1.3 Anomalías lipoproteicas

La dislipemia es un factor patogénico clave en el desarrollo y en la progresión de la lesión vascular. La resistencia a la insulina, tal como se comentó previamente, se asocia a alteraciones dislipémicas aterogénicas, debidas al aumento de adipoquinas. La adiponectina se encuentra disminuida en esta situación, estando dicha condición asociada a un incremento del nivel

de triglicéridos, disminución de HDL, elevación de apolipoproteína B y presencia de partículas pequeñas y densas de LDL, contribuyendo al estado aterotrombótico que representa el perfil inflamatorio de la adiposidad visceral. Por otra parte, la incapacidad de la insulina para inhibir la lipasa sensible a las hormonas del tejido adiposo provoca un aumento de la lipólisis cuyo resultado es el aumento de ácidos grasos libres. El exceso de estos origina un estado de lipotoxicidad que estimula la gluconeogénesis, induce resistencia a la insulina a nivel hepático y muscular y deteriora la secreción de insulina por la célula beta. Los adipocitos hipertróficos son resistentes a la insulina y tienen disminuida su capacidad de depósito de grasas. Cuando esta capacidad de depósito del adipocito es superada, se produce un depósito ectópico de grasa en el músculo, el hígado y las células beta que origina resistencia a la insulina en el músculo y el hígado y deterioro de la secreción de insulina^{7,10}.

Estos pacientes pueden tener los niveles de colesterol LDL normal, por lo que, en estos casos, la determinación de esta no reflejaría con precisión su riesgo aterogénico²⁵. Es por ello que los niveles de LDL, aunque estén relacionados con el riesgo cardiovascular no se incluyan como criterio diagnóstico del SM.

2.1.4 Hipertensión arterial

La HTA en adultos se define como cifras de presión arterial sistólica y diastólica > 140/90 mmHg. La asociación entre la hipertensión y la resistencia a la insulina puede deberse principalmente a los efectos de la hiperinsulinemia compensatoria, que aumenta tanto la reabsorción de sodio como de agua en el túbulo proximal renal. El aumento de sodio y de agua produciría a su vez un aumento de la resistencia vascular periférica ya que incrementa la activación del sistema simpático con el consiguiente aumento de las catecolaminas circulantes y estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), los cuales favorecen el incremento de la presión arterial sistémica. Además, también existe un estímulo del crecimiento endotelial y una disfunción de este tejido con alteración en los derivados de óxido nítrico que perturba la vasodilatación, por lo que todo esto condiciona un aumento en la presión arterial²⁶, la cual incrementa el riesgo de morbimortalidad.

2.1.5 Otros componentes del síndrome metabólico

Se han descrito diversas condiciones relacionadas íntimamente con el SM, que, si bien no se han considerado como criterios diagnósticos del mismo en la actualidad, podrían serlo en un futuro cercano. De ellas destacan la enfermedad hepática grasa con esteatosis, fibrosis y cirrosis, la enfermedad

renal crónica (incluyendo el aumento de la microalbuminuria), el síndrome de ovario poliquístico y la insuficiencia cardíaca.

2.2 Síndrome metabólico y riesgo cardiovascular

Las enfermedades cardiovasculares suponen un problema de salud pública de primer orden. En todo el mundo 16,7 millones de muertes se deben a enfermedades cardiovasculares. Cinco de las diez principales amenazas mundiales para la salud están relacionadas con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares: la HTA, el tabaquismo, el consumo de alcohol, la hipercolesterolemia, la obesidad y el sobrepeso. El actual aumento de la obesidad y el síndrome metabólico probablemente llevará a una nueva epidemia de enfermedades cardiovasculares, no sólo en Estados Unidos, sino también en el resto del mundo. La razón de esta actual epidemia no está establecida; se asocian factores medioambientales y cambios en el estilo de vida, como las dietas con un importante aporte de calorías y la disminución de la actividad física. En Europa, las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte y un motivo importante de discapacidad, con la gran repercusión en los costes asistenciales que ello conlleva para la sanidad.

En España, las enfermedades del sistema circulatorio constituyen la primera causa de muerte para el conjunto de la población española. En el año

2018 causaron en España 120.859 muertes (55.957 en varones y 64.901 en mujeres), lo que supone el 28% de todas las defunciones. Fue además la segunda causa más frecuente de alta hospitalaria en nuestro país²⁷.

Acorde con su importancia, las enfermedades cardiovasculares son objetivo prioritario de las estrategias de actuación desarrolladas por la Organización Mundial de la Salud. Así, se propone como objetivo que para el año 2020 debería reducirse al menos en un 40% la mortalidad por enfermedad cardiovascular en personas > 65 años.

El síndrome metabólico es un factor de riesgo independiente para la enfermedad cardiovascular. Cada componente individual del síndrome aumenta el riesgo de evento cardiovascular, pero, en combinación interactúan para aumentar el riesgo de manera sinérgica. Su presencia aumenta no sólo la prevalencia, sino que también influye en su severidad y pronóstico¹¹.

En la literatura internacional esta relación se ha estudiado ampliamente. Hu y cols.²⁸ publicaron en 2004 un trabajo basado en 11 estudios de cohortes prospectivos europeos incluyendo a 6.156 hombres y a 5.356 mujeres no diabéticos con una edad entre 30 y 89 años. De este modo, los pacientes con síndrome metabólico presentaron un riesgo de mortalidad por todas las causas 1,4 veces superior que la población sin síndrome metabólico y una mortalidad cardiovascular más elevada (riesgo relativo = 2) que el grupo control. Estos datos son similares en ambos sexos tras ajustar por edad, concentraciones de colesterol y tabaquismo. Motillo y cols.³ por su

parte, publicaron en 2010 un metaanálisis que incluyó 87 trabajos con un total de 951.083 pacientes, en el cual demostraron que el síndrome metabólico aumentaba 2 veces el riesgo de padecer una enfermedad cardiovascular y aumentaba 1,5 veces el riesgo de mortalidad.

En España carecemos de estudios prospectivos que nos aporten información acerca de la mortalidad y la morbilidad reales que genera el síndrome metabólico en nuestro país.

3. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

El síndrome metabólico es un complejo poligénico, multifactorial en su origen, y sus criterios diagnósticos distan de estar internacionalmente consensuados. En el año 1988, el Dr. Gerald Reaven describió el síndrome como una serie de anormalidades que incluían: hipertensión arterial, diabetes mellitus y dislipemia, denominándolo 'síndrome X', donde la resistencia a la insulina constituía el principal mecanismo fisiopatológico¹.

La primera definición institucional del síndrome metabólico fue publicada en 1998 por la **Organización Mundial de la Salud**²⁹ basándose en el trabajo publicado por Reaven. Incluyó el concepto de obesidad visceral como marcador de la resistencia a la insulina y definió el resto de los criterios diagnósticos como la dislipemia, hipertensión arterial e hiperglicemia, estableciendo los distintos puntos de corte. De este modo, se consideraron

como criterios diagnósticos de SM la presencia de diabetes, glucemia alterada en ayunas y/o insulinoresistencia junto con 2 o más de los siguientes factores:

- Presión arterial $\geq 160/90$ mmHg.
- Triglicéridos ≥ 150 mg/dl y/o HDL < 35 mg/dl en hombres o < 39 mg/dl en mujeres.
- Obesidad abdominal: IMC ≥ 30 kg/m² y/o índice cintura-cadera $> 0,90$ en hombres o $> 0,85$ en mujeres.
- Microalbuminuria ≥ 20 μ /min o cociente albúmina/creatinina ≥ 20 mg/gr.

Del mismo modo se identificaron diversos factores relacionados con el SM no imprescindibles para su diagnóstico como la hiperuricemia, alteraciones en la coagulación o aumento del inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1).

Desde ese momento y debido al carácter multifactorial del SM se han publicado multitud de artículos y guías al respecto con gran controversia según diversas organizaciones o asociaciones científicas. A continuación, se detallarán los criterios de las asociaciones más importantes.

A raíz de la publicación de la OMS, el **European Group for the Study of Insulin Resistance** (EGIR) con el objetivo de simplificar su diagnóstico

publicó en el año 1999 sus propios criterios³⁰. En primer lugar, debido a la dificultad de medición de la resistencia a la insulina propuso considerar insulinoresistentes únicamente a personas no diabéticas que presentaran unos niveles de insulina plasmáticos en ayunas superiores al percentil 75 de la población. En segundo lugar, como medida de la obesidad central decidió sustituir el índice cintura-cadera por el perímetro abdominal, ya que su medición es mucho más sencilla. Por otra parte, modificó las cifras de los otros factores de riesgo (hipertensión arterial, triglicéridos y HDL) tras los diversos avances publicados en la literatura³¹. Y finalmente, dejó de considerar a la microalbuminuria como un criterio diagnóstico debido a que su elevación puede ser debida a otros factores y no únicamente a la insulinoresistencia. De este modo, los criterios diagnósticos de SM para la EGIR son la presencia de insulinoresistencia o insulinemia en ayunas mayor al percentil 75 de la población y 2 o más factores de los siguientes:

- Glucemia ≥ 110 gr/dl en ayunas.
- Presión arterial $\geq 140/90$ mmHg.
- Triglicéridos > 180 mg/dl y/o HDL < 40 mg/dl.
- Perímetro abdominal ≥ 94 cm en hombres o ≥ 80 cm en mujeres.

Tanto la OMS como la EGIR centraron sus criterios diagnósticos en la resistencia a la insulina, que ya Reaven la había incluido como el eje central de

este síndrome. No obstante, su determinación analítica es compleja y no se realiza de forma rutinaria. En el año 2001, la National Cholesterol Education Program (NCEP) definió los criterios de la **Adult Treatment Panel III** (ATP III) como parte de un programa de prevención coronaria³²⁻³⁵. Por ello, se diseñó una definición eminentemente clínica completamente distinta a las clasificaciones previas. En esta, no se incluyó una medida de la insulinoresistencia, además la descartó como eje central del síndrome metabólico, considerando que todos los factores de riesgo implicados en el SM tienen la misma importancia. En resumen, según los criterios ATP III podemos diagnosticar a un paciente de SM si presenta 3 o más de estos factores:

- Glucemia basal ≥ 110 mg/dl o DM 2 diagnosticada.
- Presión arterial $\geq 130/85$ mmHg o tratamiento.
- Triglicéridos ≥ 150 mg/dl o tratamiento.
- Colesterol HDL < 40 mg/dl (hombres) o < 50 mg/dl (mujeres) o tratamiento.
- Perímetro cintura > 102 cm (hombres) o > 88 cm (mujeres).

Más recientemente, la **American Association of Clinical Endocrinologists** (AACE)³⁶ se posicionó a favor de volver a incluir a la resistencia a la insulina como el centro del SM, tal como realizaron

previamente la OMS y la EGIR. Sin embargo, en este caso no definió una medida para esta, sino que se basó su diagnóstico en el juicio clínico. De este modo, los criterios diagnósticos para la AACE fueron:

- Glucemia basal ≥ 110 mg/dl o glucemia tras sobrecarga oral de 140 a 200 mg/dl.
- Presión arterial $> 130/85$ mmHg.
- Triglicéridos > 150 mg/dl o tratamiento.
- Colesterol HDL < 40 mg/dl (hombres) o < 50 mg/dl (mujeres) o tratamiento.
- Perímetro cintura ≥ 102 cm (hombres) o ≥ 88 cm (mujeres).

En el año 2005 representantes de la International Diabetes Federation (IDF) y la American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute (AHA/NHLBI) realizaron distintos consensos con el objetivo de unificar las distintas clasificaciones del SM y mejorar tanto el diagnóstico como el tratamiento de estos pacientes.

La misión de la **International Diabetes Federation** (IDF) fue crear una herramienta diagnóstica más sencilla, para su uso tanto en la práctica clínica diaria como en la investigación, que facilitara el conocimiento del SM. Con este objetivo decidió crear sus propios criterios diagnósticos²² partiendo de la

definición del SM empleada por la ATP III, modificándola y adaptándola a sus propios objetivos, actualizando los distintos puntos de corte a tenor de los avances en el diagnóstico de los factores de riesgo cardiovascular. Reconoció a la insulinoresistencia como un componente fundamental del síndrome, pero no esencial, debido a la dificultad en su medición en la práctica clínica diaria. Llegó a la conclusión que la obesidad abdominal está íntimamente relacionada con la resistencia periférica a la insulina, de este modo la consideró como el factor principal del SM, debido a que su medición es más sencilla que la de la resistencia a la insulina. Para ello, del mismo modo que en los criterios de la ATP III, se empleó el perímetro abdominal como medida de la obesidad abdominal. Sin embargo, en este caso se tomaron distintos valores dependiendo de la etnia y el país de residencia del paciente. Así, en europeos se consideró un perímetro abdominal aumentado cuando este es igual o superior a 94 cm en hombres y a 80 cm en mujeres. De este modo, los criterios diagnósticos de SM según la IDF son: presencia de obesidad central y 2 factores adicionales:

- Glucemia basal ≥ 100 mg/dl o diagnóstico de diabetes mellitus.
- Presión arterial $\geq 130/85$ mmHg o tratamiento.
- Colesterol HDL < 40 mg/dl (hombres) o < 50 mg/dl (mujeres) o tratamiento.
- Triglicéridos ≥ 150 mg/dl o tratamiento.

Por su parte, la **American Heart Association y la National Heart, Lung, and Blood Institute** (AHA/NHLBI) consideró que la obesidad central es un factor más del SM y no es obligatorio para su diagnóstico, contrariamente al consenso propuesto por la IDF. Por ello, decidió crear sus propios criterios²⁰, partiendo también de los criterios ATP III. Para la medición se empleó el perímetro abdominal con diferencias según la etnia y país de residencia de los pacientes, tal como se describió en los criterios de la IDF. Sin embargo, se emplearon distintos puntos de corte, en este caso para los europeos se considera obesidad con perímetro abdominal igual o superior a 102 cm en hombres e igual o superior a 88 cm en mujeres. Los 4 criterios restantes de SM son idénticos a los de la IDF. De este modo, se consideró diagnóstico de SM la presencia de 3 o más de los siguientes factores:

- Glucemia basal ≥ 100 mg/dl o diagnóstico de diabetes mellitus.
- Presión arterial $\geq 130/85$ mmHg o tratamiento.
- Colesterol HDL < 40 mg/dl (hombres) o < 50 mg/dl (mujeres) o tratamiento.
- Triglicéridos ≥ 150 mg/dl o tratamiento.
- Perímetro abdominal ≥ 102 cm (hombres) o ≥ 88 cm (mujeres).

La **Joint Interim Statement** (JIS) en 2009 reunió a diversos expertos con el objetivo de unificar los distintos criterios diagnósticos del SM y llegó a

la conclusión que los factores y criterios diagnósticos son distintos según el sexo, la etnia y el país de residencia de los pacientes estudiados²¹. De este modo consideró como diagnóstico de SM la presencia de 3 o más de los siguientes factores:

- Glucemia basal ≥ 100 mg/dl o diagnóstico de diabetes mellitus o tratamiento.
- Presión arterial $\geq 130/85$ mmHg o tratamiento.
- Colesterol HDL < 40 mg/dl (hombres) o < 50 mg/dl (mujeres) o tratamiento.
- Triglicéridos ≥ 150 mg/dl o tratamiento.
- Perímetro abdominal ≥ 94 cm en hombres y ≥ 80 cm en mujeres (en europeos).

Tal como se comentó previamente, pese al gran número de clasificaciones y de criterios diagnósticos en general la mayoría de consensos³ coinciden en las principales alteraciones o factores de riesgo que definen al síndrome metabólico.

En el presente trabajo se emplearán los criterios de la **Joint Interim Statement** (JIS) debido a la facilidad de su obtención de forma sistemática, su empleo más generalizado y por su mayor aceptación a nivel mundial²¹. Estos

criterios presentan como ventaja respecto a los de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud y la European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR), la falta de significación de ciertas variables como insulinoresistencia, índice de masa corporal o microalbuminuria en pacientes no diabéticos, las cuales presentan dificultades para ser obtenidas de forma correcta en el ámbito de la atención primaria^{37,38}. Del mismo modo, son unos criterios más actualizados que los del ATP III que hasta el momento de publicación de estos tal vez fueran los más empleados por su mayor facilidad de medición.

En la siguiente tabla se resumen los distintos criterios diagnósticos según las principales sociedades científicas.

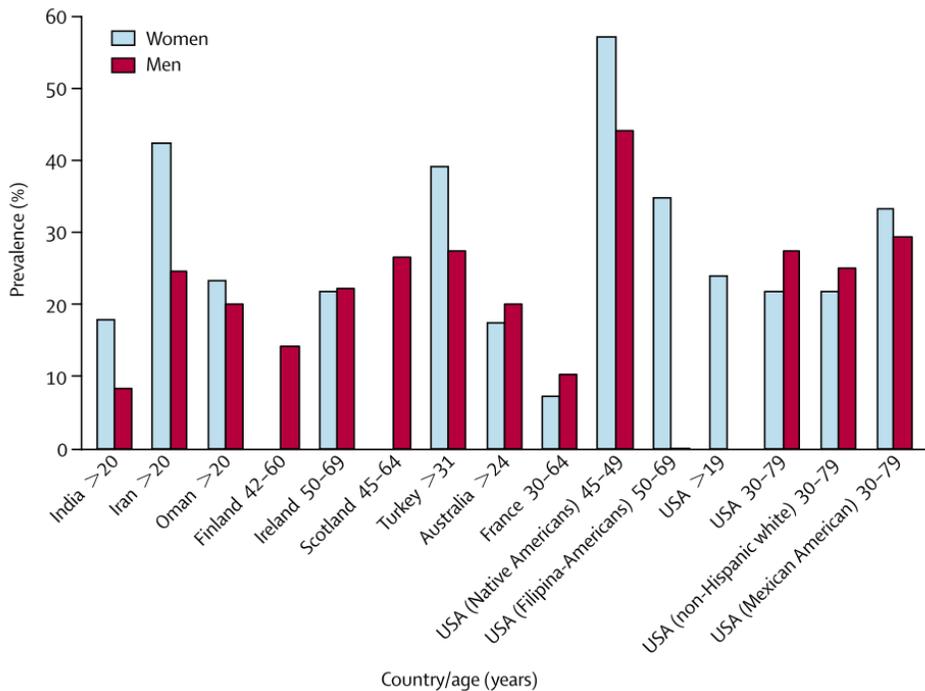
Tabla 3. Criterios diagnósticos de síndrome metabólico según las distintas asociaciones. * según etnia y país de residencia.

	OMS	EGIR	ATP-III	AACE	IDF	AHA/NHLBI	JIS
Año	1998	1999	2001	2003	2005	2005	2009
Criterios	Insulinorresistencia + 2 factores	Insulinorresistencia + 2 factores	3 factores	Insulinorresistencia + 1 factor	PA aumentado + 2 factores	3 factores	3 factores
Insulinorresistencia	Diabetes, GBA o Insulinorresistencia	Insulinemia >75 percentil de la población		Criterio clínico			
Glucemia		Basal≥110mg/dl	Basal≥110mg/dl o DM 2	Basal≥ 110mg/dl o 140-200mg/dl tras sobrecarga de glucosa	Basal≥ 100 mg/dl o DM 2	Basal≥ 100 mg/dl o DM 2 o tratamiento	Basal≥ 100 mg/dl o DM 2 o tratamiento
TA	≥160/90 mm Hg	≥140/90 mm Hg	≥ 130/85mmHg o tratamiento	>130/85 mm Hg	≥130/85 mm Hg o tratamiento	≥130/85 mm Hg o tratamiento	≥130/85 mm Hg o tratamiento
Anomalías lipoproteicas	TG ≥150mg/dl y/o cHDL <35mg/dl en hombres o <39mg/dl en mujeres	TG >180mg/dl y/o cHDL <40mg/dl	TG ≥ 150 mg/dl o tratamiento y/o cHDL: <40 mg/dl en hombres o <50 mg/dl en mujeres o tratamiento	TG >150mg/dl y/o cHDL <40mg/dl en hombres y <50mg/dl en mujeres	TG ≥150mg/dl o tratamiento y/o cHDL <40mg/dl en hombres y <50mg/dl en mujeres o tratamiento	TG ≥150mg/dl o tratamiento y/o cHDL <40mg/dl en hombres y <50mg/dl en mujeres o tratamiento	TG ≥150mg/dl o tratamiento y/o cHDL <40mg/dl en hombres y <50mg/dl en mujeres o tratamiento
Obesidad central	IMC≥30Kg/m ² o Índice cintura-cadera: >0,9 en hombres o >0,85 en mujeres	PA≥94cm en hombres o ≥80cm en mujeres	PA >102 cm en hombres o >88 cm en mujeres	IMC≥25Kg/m ²	*PA ≥94 cm en hombres o ≥80cm en mujeres (europeos)	*PA ≥102cm en hombres o ≥88cm en mujeres (europeos)	*PA ≥94cm en hombres o ≥80cm en mujeres (europeos)
Otros	Microalbuminuria ≥20μ/min o cociente albúmina/ creatinina≥20mg/gr						

4. EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia del SM a nivel mundial es muy variable según las diversas etnias, países de residencia y edad, desde el 8% en hombres de la India hasta casi el 60% de mujeres nativas americanas mayores de 45 años. En la figura 1 se representa las distintas prevalencias del SM según el país de residencia, la etnia y la edad en diversos países, empleando los criterios de la ATP III³⁹.

Figura 1. Prevalencia del síndrome metabólico en diversos países, etnia y edad³⁹.



En la población adulta de Estados Unidos la prevalencia de síndrome metabólico se situaba alrededor del 22-27% a principios de los años 2000^{3,39,40}. Sin embargo, debido a los cambios en el estilo de vida con el aumento de la obesidad y del sedentarismo, estas cifras están aumentando de forma alarmante. En los últimos años tras el mayor conocimiento y estudio del síndrome metabólico se han implementado medidas preventivas y terapéuticas con las cuales parece que se está llegando a una fase de estabilización en su prevalencia. Tal como demuestra el trabajo de Shin y cols.⁴¹, el cual estudió la prevalencia de síndrome metabólico en la población general de Estados Unidos del año 2007 al 2014. Esta se mantuvo estable en cifras alrededor del 35% durante los 7 años del estudio. Con una prevalencia alrededor del 35% en hombres y del 33% en mujeres; y un aumento de esta con la edad.

Dicha prevalencia parece ser algo menor en la población europea, con cifras próximas al 15%, tal como confirmó el estudio DECODE^{2,42}, el cual se basó en 11 estudios de cohortes europeos publicado en el año 2007. Sin embargo, del mismo modo que está ocurriendo en Estados Unidos, en la actualidad existe una tendencia al aumento de esta prevalencia en la población europea. Kwasny y cols. publicaron en 2017⁴³ un metaanálisis con una revisión sistemática de artículos publicados en inglés y alemán entre 2009 y marzo de 2017 en las bases de datos Embase vía Ovid, PubMed y MedLine.

Los resultados de este trabajo se muestran en la siguiente tabla según los distintos países y criterios diagnósticos, en la cual se observa un aumento significativo de la prevalencia en los distintos países, situándose en cifras superiores al 25% en la mayor parte de casos.

Tabla 4. Prevalencia de SM según el país y los distintos criterios diagnósticos⁴³.

País	ATP III	AHA/NHLBI	IDF	WHO	EGIR	JIS
	Prevalencia/rango de prevalencia (%)					
Finlandia		38 y 71,7				
Portugal	28,4	69,4	65,5			
Holanda		45 y 59,9	35,7			
Noruega		59,5	28,6			
Alemania	16	11 y 56,6				
Estonia		27, 9 y 49,5				
Croacia	25	38,7	38,5 y 45,9	14		
Lituania	23,2 y 30,9	37,8	34,2 y 43,7	10,3		46,6
Grecia	24,5	26,3	43,4			45,7
Italia	19,2-37	36-2.7	40 y 43			47,4
Polonia						47,2
Hungría			35 y 36,4			
Turquía	28,8		34,6			
España		8,1-24,8	10,8-32,2	13,9	13,2	22,7-33,2
Luxemburgo		24,7	25,1			28
Irlanda	21	13,2	21,4			
Rusia	15,5 y 17,6	17 y 19,3	16,8 y 18,9			
Francia		10,1				
Reino Unido	15-51	46,9		3-10		

En España disponemos de datos parciales sobre la prevalencia de síndrome metabólico. Estudios realizados en distintas comunidades

autónomas reflejan prevalencias entre el 17 y el 61% según los criterios de definición de síndrome metabólico y la metodología empleada (tabla 5).

A nivel nacional se han realizado diversos trabajos, siendo los más importantes hasta la fecha el estudio DARIOS⁴⁴ en 2012 y el di@bet.es study en 2013⁴⁵. El estudio DARIOS⁴⁴ se trata del estudio poblacional con un mayor número de pacientes incluidos en nuestro país. Realizó un análisis agrupado de 11 estudios realizados en 10 comunidades autónomas: Cataluña, Canarias, Baleares, Murcia, Extremadura, Madrid, Castilla y León, Navarra y Castilla la Mancha. Con un total de 24.670 pacientes con un rango de edad de 35 a 74 años. Se emplearon los criterios diagnósticos de la JIS, obteniendo una incidencia de SM del 31%. Por su parte, el di@bet.es study⁴⁵ analizó a 4.427 personas de toda España, mayores de 18 años entre 2009 y 2010, y empleando también los criterios de la JIS obtuvieron una prevalencia de SM de más del 42% en hombres y del 32% en mujeres.

En ambos trabajos no se tuvo en cuenta la variabilidad regional existente en nuestro país. Por ello el grupo de Guallar-Castillón y cols.⁴⁶ diseñaron un trabajo que incluyó a una muestra representativa de la población española seleccionando a los participantes mediante un muestreo estratificado en las distintas comunidades autónomas. De este modo se analizaron a 11.149 pacientes mayores de 18 años. Empleando los criterios diagnósticos de la JIS obtuvieron una prevalencia nacional de SM del 22%. En la figura 2 se muestra la prevalencia según el sexo y las distintas comunidades

autónomas.

Más recientemente el grupo de Martínez-Larrad y cols.⁴⁷ publicaron un trabajo incluyendo a 3.811 casos en el que empleando los criterios de la JIS obtuvieron una prevalencia de SM del 31,2%.

Figura 2. Prevalencia del SM según las diversas comunidades autónomas y el sexo.

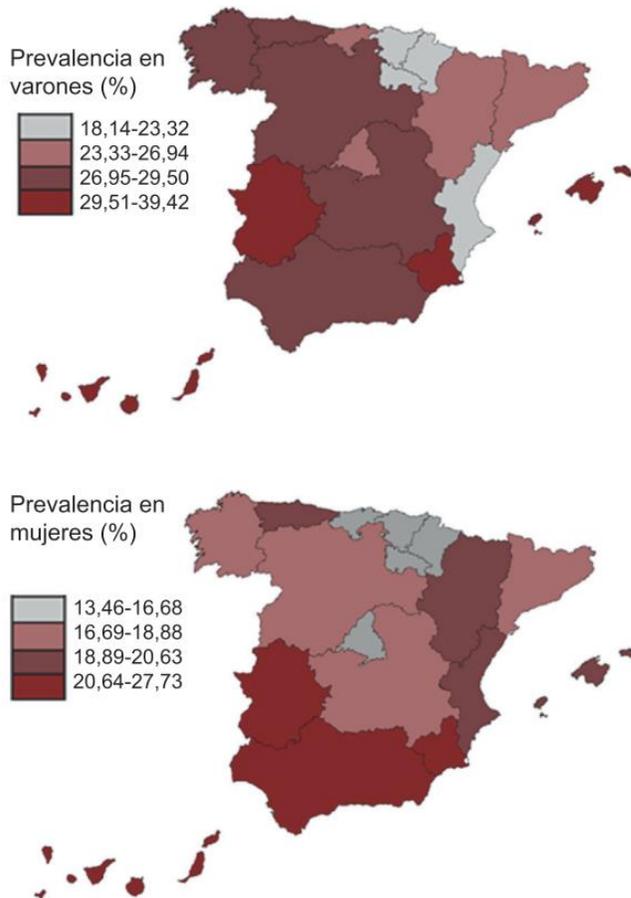


Tabla 5. Prevalencia del síndrome metabólico en diferentes regiones de España.

Comunidad o Ciudad	Año	n	Edad	Prevalencia según criterios					
				OMS	EGIR	ATP III	IDF	AHA/NHLBI	JIS
Valencia ²	2003	283	25-65			48%			
Canarias ⁴⁸	2003	578	6-75			24,4%			
Segovia ³⁷	2005	809	35-74			17%			
Yecla ⁴⁹	2006	292	>30	35,3%	24%	20,2%	28,9%		
Albacete ⁵⁰	2007	425	40-70			20,9%	35,8%		
Madrid ⁵¹	2008	1344	31-70			24,6%	30,9%		
Badajoz ⁵²	2011	2.833	25-79					33,6%	
Segovia ⁵³	2013	888					24,3%	17%	27,8%
Cuenca ⁵⁴	2015	716	≥45			61,7%			
Baleares ⁵⁵	2014	43.265	20-65			12,4%	16,5%		

En nuestro ámbito, es decir en la Comunidad Valenciana, la Conselleria elaboró en 2010 un plan de actuación² cuyos objetivos son la mejora de la calidad asistencial, el aumento del diagnóstico de diabetes, la reducción de su frecuencia y de las complicaciones que ocasiona. Titulado: 'Estudio valencia: investigación de la prevalencia de diabetes mellitus y síndrome metabólico. Plan de Diabetes de la Comunitat Valenciana 2006-2010'.

En este trabajo se incluyeron a 2.709 personas, obteniendo unas prevalencias brutas de SM del 35,6% según criterios de ATP III y del 41,5% según criterios IDF. No se encontraron diferencias significativas en la

prevalencia bruta de SM entre hombres y mujeres, tanto con criterios ATP III ($p=0,45$) como con criterios IDF ($p=0,076$).

En la provincia de Castellón hasta la fecha no existe ningún trabajo poblacional que haya estudiado la prevalencia de SM. Sin embargo, existe un trabajo realizado en la población de Burriana⁵⁶, en el cual se analizó la prevalencia de los distintos componentes del SM en nuestro medio. Se tomó una muestra aleatorizada de población entre 30 y 80 años. Finalmente se analizaron a 317 personas, obteniéndose una prevalencia de diabetes con criterios OMS de 14,6%. La prevalencia de hipertensión arterial fue del 29,1%. Se encontró hipercolesterolemia en el 37,8% de los participantes. La obesidad ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$) afectó al 30,9%, y el 25,3% de la población estudiada declaró hábito tabáquico. Aunque no se analizó la prevalencia de SM, sí que se hizo de los principales componentes que lo constituyen.

5. IMPORTANCIA DEL SÍNDROME METABÓLICO EN ATENCIÓN PRIMARIA

La relevancia clínica del síndrome metabólico se debe a diversos factores, entre ellos, su asociación con las enfermedades cardiovasculares. Estas son la primera causa de muerte en el mundo desarrollado en los últimos años⁵⁷. Es realmente importante conocer el impacto del síndrome

metabólico sobre la morbilidad cardiovascular y los factores o puntos de unión entre ellos para planear estrategias de prevención de ámbito poblacional.

Reducir la prevalencia del síndrome metabólico podría hacer descender la incidencia y la mortalidad de enfermedades cardiovasculares. De este modo, la detección, prevención y tratamiento del síndrome metabólico es un importante reto para la salud pública. Tradicionalmente la prevención de las enfermedades cardiovasculares suele hacerse de forma aislada sobre los diferentes factores de riesgo cardiovascular, lo que da lugar con frecuencia a resultados contradictorios, posiblemente porque se trata de factores de riesgo combinados (riesgo multifactorial)⁵⁸.

La consulta de atención primaria es un lugar privilegiado y capaz de prevención precoz y seguimiento, a través del manejo eficaz, multifactorial e individualizado de los distintos factores de riesgo que lo definen, tanto por parte de medicina como enfermería. Los criterios clínicos son claros y fáciles de obtener a partir de los registros en la historia clínica, incluso sin necesidad de realizar pruebas clínicas complejas.

6. GRÁFICAS DE CONTROL DE CALIDAD

Al observar los procesos naturales o aquellos inducidos por el hombre con aplicación de las mismas reglas, rara vez los resultados son iguales o

idénticos. El darse cuenta de estas variaciones llevó a Walter Shewhart, en la década de 1920, a desarrollar las primeras técnicas de control de calidad con el objetivo de definir cuál es la variabilidad aceptable para cualquier proceso delimitando los límites, dónde se considera que el proceso se encuentra bajo control, estableciendo así un rango óptimo que dependerá solamente de la variación inevitable e inherente al propio proceso debida a causas no asignables, con el objetivo de garantizar el buen funcionamiento del proceso^{59,60}.

Las gráficas de control de calidad no son otra cosa que la reproducción visual del resultado de una prueba estadística de significación, que se representan mediante gráficas en las que se puede observar fácilmente si el proceso se desvía significativamente del objetivo deseable, pero también permiten ver si el proceso tiene tendencia, o no, a acercarse a esa desviación crítica, por lo tanto, pueden activar la alerta antes de que se produzca la alarma.

Desde Shewhart que las diseñó para el control de calidad industrial, se aplicaron con éxito en la industria armamentística en EEUU durante la segunda guerra mundial y posteriormente en la revolución industrial japonesa y a partir de ahí, el interés por las mismas ha ido en aumento, siendo las áreas de aplicación ilimitadas ya que cualquier actividad humana es susceptible de ser cuantificada y por tanto monitorizada para controlar su calidad⁶⁰.

En medicina, se comenzaron a utilizar durante los años 50 del siglo XX en el campo de la monitorización de los análisis clínicos y en los bancos de sangre⁶¹⁻⁶³, y actualmente está aumentando el interés para auditar procesos internos y para la mejora de los resultados asistenciales⁶⁴.

Existen muchas técnicas estadísticas para el cálculo de control de calidad, desde las descritas inicialmente por Shewhart (Shewhart X-chart, mr-chart, p-chart, etc.) hasta las modernas gráficas en embudo^{59,62,65,66}. Las utilizadas en este trabajo son las gráficas Cumulative Sum (CUSUM).

6.1. Curvas Cumulative Sum (CUSUM)

Las gráficas CUSUM fueron descritas por Page⁶⁷ en 1954 y en el año 1977, Herbert Wohl⁶⁸ publicó en la prestigiosa revista *The New England Journal of Medicine* el primer artículo en el cual estas curvas se empleaban con el objetivo de monitorizar un proceso clínico, más concretamente los cambios en la temperatura corporal de pacientes sépticos. Posteriormente, este método de monitorización se extendió a otros procesos clínicos y quirúrgicos⁶⁹.

Estas técnicas de control de calidad son las que mejor se adaptan y las más utilizadas en la monitorización de los procesos clínico-asistenciales y pueden emplearse también en comparar los resultados de diversas instituciones, servicios o incluso sujetos individuales.

La suma acumulada, es una gráfica en la que se representa la suma de las diferencias observadas en el resultado de cada unidad que compone el proceso (cada caso clínico, por ejemplo) con respecto a un valor que se considera el estándar u objetivo de calidad. Si esas diferencias de cada unidad se ordenan acumuladamente en la gráfica mediante el orden temporal de ejecución, u otro criterio de ordenación, nos dibujará una gráfica en la que podemos ver fácilmente la tendencia del proceso a separarse o a acercarse al objetivo deseado.

Al establecer unos límites de variación podemos detectar el momento preciso en el que esa desviación pasa a ser estadísticamente significativa, que supondría que el proceso ha entrado en un estado de “fuera de control”.

Las gráficas CUSUM son como un gráfico bursátil, que acumula la diferencia entre un índice y su valor del momento anterior, sean horas o días, aunque en estas se acumulan las diferencias con respecto a un valor de referencia. En cualquier de los dos casos, lo que se muestra es la tendencia del resultado con respecto al criterio de ordenación, sea temporal o de otro tipo^{61,63,70,71}. Tendencia según la RAE se define como propensión o inclinación en las personas y las cosas hacia determinados fines, o fuerza por la cual un cuerpo se inclina hacia otro o alguna cosa.

Las principales ventajas de estas gráficas son su sencillez, una interpretación visual intuitiva y, sobre todo, la capacidad de detectar los cambios en las tendencias. Al ser capaces de distinguir las anomalías no

explicadas por la variabilidad general del proceso, estas gráficas se pueden aplicar para identificar en qué tramos de un resultado influye, en mayor o menor intensidad, un determinado factor⁷². Al respecto, es necesario puntualizar que las gráficas de control de calidad no identifican por sí mismas las causas de una desviación especial o asignable, lo cual formaría parte de un proceso separado de investigación, pero, sí, constituyen la forma más rápida y segura de conocer que algo indeseable está ocurriendo.

No obstante, su uso se puede expandir más allá de lo que es control o monitorización de calidad, aspecto que resulta novedoso en investigación clínica. Por ejemplo, pueden resultar útiles en la investigación de las relaciones de dos variables clínicas de interés, más allá de la relación promedio que pueda haber entre ellas y que habitualmente se escruta mediante pruebas estadísticas convencionales^{60,73,74}.

Las gráficas Cumulative Sum debido a su capacidad para la detección de cambios sutiles, suelen emplearse para el cálculo de puntos de corte óptimos, es decir, clínicamente fundados de las variables continuas, cuando se las quiere categorizar para el análisis estadístico. El objetivo es, pues, el establecer puntos de corte óptimos para la creación de subgrupos basados en el riesgo propiamente dicho, en vez de en artificios matemáticos dirigidos a maximizar el poder estadístico de los grupos. Como ejemplo de este artificio sería la muchas veces utilizada división por percentiles, que obtiene unos subgrupos muy similares en cuanto al número de casos, por lo tanto, el

tamaño de la muestra está maximizado para cada uno de ellos, y como consecuencia, el poder estadístico, motivo por el cual es más fácil obtener diferencias estadísticamente significativas, pero tiene el inconveniente de poder mezclar dentro de cada subgrupo casos con distinto riesgo que redundan en una escasa significación clínica^{60,73,74}.

El fundamento estadístico del método de corte elegido por las gráficas CUSUM se basa en el cálculo de las probabilidades pronosticadas mediante regresión logística para una variable binaria de resultados (sí o no) a partir de una variable pronóstica continua, y dicho fundamento ha sido bien expuesto en la literatura médica, por ejemplo por Barrio y cols.⁷³, y demostrado también con los resultados de Fortea y cols.^{74,75}. Por ejemplo, si hablamos de eventos cardiovasculares es posible determinar cómo aumenta paulatinamente la probabilidad de encontrar eventos cardiovasculares conforme aumenta el índice de masa corporal, o a partir de qué cantidad de colesterol HDL ya no aumentan de forma explícita, también a partir de qué día de la evolución de un cuadro clínico aumenta la tendencia a que se produzcan más muertes, entre otras muchas.

Y los inconvenientes de estas gráficas son: en primer lugar, asumir que todos los valores que se encuentran dentro de los límites (bajo control) son buenos y equivalentes, mientras que todos los valores situados fuera ellos son malos. En segundo lugar, considerar que mientras el proceso se encuentra dentro de los límites no existen elementos de mejora del mismo. Y un tercer

inconveniente, se da en los procesos cuya variación natural es pequeña, en los que incluso variaciones normales del proceso podrían considerarse como fuera de control (sobredispersión).

Dentro de las gráficas CUSUM encontramos varios tipos como las CUSUM generales, de riesgos ajustados, la variable life adjusted display (VLAD), o la learning curve CUSUM.

6.1.1. Gráficas CUSUM de modelaje de variables cuantitativas (CUSUM de riesgos ajustados)⁷⁶

En el presente estudio se utilizarán las gráficas CUSUM que muestran la **Tendencia “PASO a PASO”** en la relación entre dos variables de interés clínico. Los resultados se representan mediante una gráfica en la cual se configura la *tendencia* de las relaciones entre esas dos variables, una de resultado (de tipo cualitativo binario situada en el eje Y) y otra variable pronosticadora de dicho resultado (de tipo cuantitativo ubicada en el eje X). Al dibujar la tendencia de los resultados desde esta relación, se pueden observar los cambios para cada valor de la variable pronosticadora, especialmente si existe algún cambio sustancial o extraordinario. Para lograr esto es necesario marcar un valor de referencia que se representa en la línea 0 de la gráfica. Este valor está representado generalmente por el promedio de la variable de resultado, es decir, la prevalencia del resultado de interés. Por

ejemplo, si estudiamos la relación entre ECV (variable binaria Sí-No) y la edad, el valor de referencia será la prevalencia general de ECV en la población estudiada. Cuando el objetivo principal es identificar la tendencia del resultado y sus cambios con respecto a la variable pronosticadora, no es estrictamente necesario establecer límites de control en la gráfica, puesto que este objetivo no está relacionado con la calidad. De modo general, si una gráfica transcurre por arriba de la línea 0 nos está indicando que conforme aumentan los valores de la variable pronosticadora aumenta la probabilidad de que exista un riesgo superior al marcado como referencia, y viceversa, considerando el término riesgo en su acepción más amplia. Se trata de una forma de análisis más cercano a la realidad que el proporcionado por cualquier prueba estadística que se base en cifras promedio (media, mediana, etc.) de las variables que se estudien⁵⁹.

En la tabla 6 y el gráfico 1 se ejemplifica visualmente la construcción de una gráfica CUSUM para ECV en función de la edad. Inicialmente se ordenan los pacientes con su resultado, 0=no evento y 1=evento en función de las edades, tras esto se calcula la prevalencia media del proceso (0,204 en este caso) que será el resultado esperado y posteriormente se calcula la diferencia entre el resultado esperado frente al obtenido (prevalencia). Cualquier diferencia positiva sería beneficiosa ya que significa que existen menos casos observados que esperados, y viceversa, si la diferencia es negativa hay más casos observados que esperados. Finalmente se realizan las

sumas acumuladas de estas diferencias y estas son las que se representan mediante una gráfica.

Gráfico 1. Ejemplo de gráfica CUSUM.

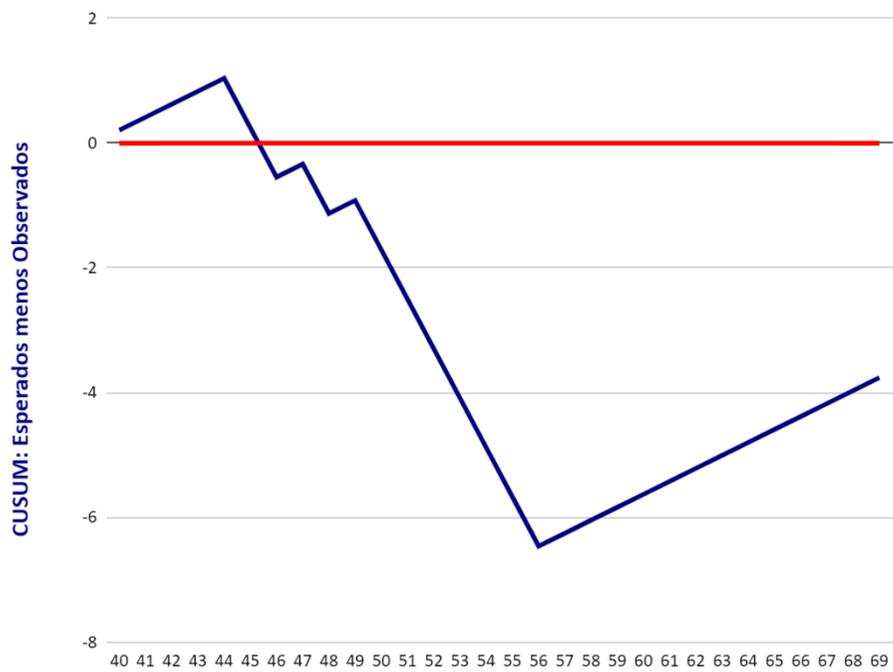


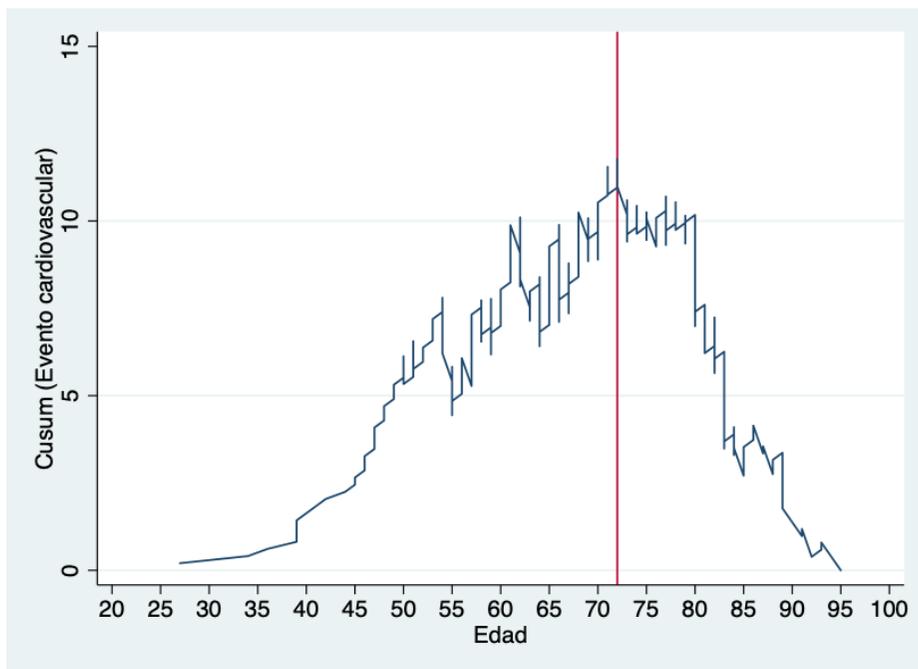
Tabla 6. Ejemplo de gráficas CUSUM.

DATOS	ORDEN	DIFERENCIAS	SUMA DIF. ACUM.
40	0	0,208	0,208
41	0	0,208	0,416
42	0	0,208	0,624
43	0	0,208	0,832
44	0	0,208	1,04
45	1	-0,792	0,248
46	1	-0,792	-0,544
47	0	0,208	-0,336
48	1	-0,792	-1,128
49	0	0,208	-0,92
50	1	-0,792	-1,712
51	1	-0,792	-2,504
52	1	-0,792	-3,296
53	1	-0,792	-4,088
54	1	-0,792	-4,88
55	1	-0,792	-5,672
56	1	-0,792	-6,464
57	0	0,208	-6,256
58	0	0,208	-6,048
59	0	0,208	-5,84
60	0	0,208	-5,632
61	0	0,208	-5,424
62	0	0,208	-5,216
63	0	0,208	-5,008
64	0	0,208	-4,8
65	0	0,208	-4,592
66	0	0,208	-4,384
67	0	0,208	-4,176
68	0	0,208	-3,968
69	0	0,208	-3,76

Resultado (0=no evento, 1=evento)

En este tipo de gráficas CUSUM PASO a PASO, se manejan diferencias entre valores esperados y observados, y se denominan gráficas CUSUM de riesgo ajustado (RA-CUSUM). El resultado esperado constituye el valor de referencia sobre el que se calcula la diferencia con el valor realmente obtenido. En unas ocasiones, este valor esperado o de referencia, puede ser un valor constante aplicado a todas las unidades auditadas, como, por ejemplo, el promedio general de pacientes con ECV, o, la probabilidad pronosticada por un modelo de regresión multivariante. En otras, cada unidad puede tener un riesgo esperado distinto dependiendo de una serie de factores que pueden influir en el resultado. En el ejemplo de los ECV (gráfico 1) mencionado se establece la tendencia entre la probabilidad de tener un ECV y la edad, pero en una situación de estudio real podemos ver el siguiente gráfico (gráfico 2).

Gráfico 2. Curva CUSUM: Eventos cardiovasculares según la edad.



En el gráfico 2 manejamos dos variables, una de ellas de resultado de tipo binario (evento con código 1, o no evento con código 0), y otra variable cuantitativa pronosticadora, la edad. La prevalencia de pacientes con ECV, o proporción general (P) de pacientes con ECV, es el resultado esperado y corresponde a la línea 0 en la gráfica. De cada paciente se sabe la edad en cifra concreta de años y se sabe si se ha producido, o no, el evento. Si un paciente presenta un ECV, la diferencia E-O en ese paciente es P-1 (1 significa 100%), y si no ha padecido un ECV la diferencia E-O es P-0. Para cualquier edad la

diferencia acumulada es la suma de todos los valores P-1 y P-0 que haya hasta esa edad. Si en el eje X de la gráfica se colocan ordenadamente las cifras de edad, y en el eje Y representamos las diferencias acumuladas, estaremos dibujando una curva que muestra la tendencia detallada de la probabilidad de padecer un ECV según la edad.

Se observa que hasta algo más de los 72 años, se dibuja una curva cuyo sentido es ascendente. Ello deriva de que las diferencias E-O son positivas en ese tramo y se van acumulando, es decir, se producen menos eventos (Observados) que los que se derivarían del nivel de referencia (Esperados), por lo tanto, estamos en un tramo de valores de edad de menor riesgo para sufrir ECV. A partir de los 72 años, se produce un cambio notable de tendencia pues la curva comienza a descender hacia el valor de referencia de ECV, así, las diferencias son negativas, es decir, se observan más ECV que los marcados por el nivel de referencia. Por lo tanto, aunque se siguen produciendo ECV en este tramo de la gráfica, la variable edad comienza a ejercer un mayor efecto sobre la aparición de los ECV. Podemos decir que se distinguen claramente dos tramos de valores de edad: uno donde la prevalencia de ECV es más baja que el promedio (curva ascendente), y un segundo tramo en que los ECV aumentan conforme aumenta la edad (curva descendente). Con ello se ha descrito de forma pormenorizada la relación entre edad y ECV, más allá de lo

que se percibiría con una prueba de significación estadística sobre el promedio general de ECV en su relación con la edad.

La forma que adopta la curva considerada globalmente también ofrece una información importante. Cuando una curva tiene forma de U indica que a mayores valores en el eje X (variable continua de predicción), se producirán de forma monótona menos eventos en la variable binaria de resultado de enfermedad representada en el eje Y. Monotonía significa un sentido mantenido en la relación positiva o negativa entre las dos variables. Pero si adopta una forma de “U invertida” (\cap), como la del ejemplo, indica lo contrario: a mayores valores en X hay una tendencia monótona a que se produzcan más eventos en Y. Si la forma de la curva es oscilante alrededor del valor de referencia, indica que no existe una relación monótona entre los valores de X y los valores de la variable binaria de resultado en Y, cuya traducción práctica es que no existe relación o hay una relación débil entre X e Y, al menos en los tramos de valores de X cuya relación con Y es oscilante. Existen pruebas de significación estadística que calculan valores p aplicadas a este tipo de gráficos que evalúan si la tendencia general de las curvas es, o no es, continuamente monótona en todo el tramo de valores de la variable cuantitativa, y si esa monotonía se pierde o se mantiene en los tramos de valores más elevados de dicha variable, es decir, si en los tramos de valores más altos de X no hay más eventos que no-eventos, lo cual informa que llegado un punto la relación con Y es máxima y no se incrementa más.

Debe señalarse que, basada en el fundamento matemático, la interpretación de los resultados debe hacerse de forma general, es decir, el cambio de tendencia se produce aproximadamente en un momento determinado, y no exactamente en un punto.

Hipótesis y objetivos

1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

El síndrome metabólico es una patología muy frecuente en nuestro medio, el cual se relaciona de forma muy estrecha con el aumento del riesgo cardiovascular en la población. Es necesario recordar que las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de muerte en los países desarrollados, del mismo modo se asocian a una elevada morbilidad con consecuencias importantes en el gasto sanitario y en la calidad de vida de la población.

El síndrome metabólico se trata de un conjunto de diversos factores de riesgo cardiovascular que actúan de forma sinérgica al asociarse, multiplicando el riesgo cardiovascular. Por otra parte, debido a su carácter multifactorial, frecuentemente no es diagnosticado de forma correcta con las consecuencias clínicas y de salud pública que esto conlleva.

En el presente trabajo se emplearán técnicas de control de calidad con el objetivo de mejorar el estudio diagnóstico de esta patología y poder disminuir las consecuencias sociosanitarias que comporta.

Además, se pretende analizar la prevalencia real de síndrome metabólico en nuestra área de trabajo, para de este modo concienciar a los profesionales de la salud de su importancia.

2. HIPÓTESIS

En los pacientes diagnosticados de síndrome metabólico la aplicación de las gráficas de control de suma de diferencias acumuladas (CUSUM) es capaz de definir los valores de las diferentes variables reconocidas como factores de riesgo cardiovascular a partir de los cuales existe un riesgo constantemente creciente de evento cardiovascular, pudiendo servir estos valores como referencia en el seguimiento y control de los pacientes.

3. OBJETIVOS PRINCIPALES

- Identificar mediante gráficas CUSUM de riesgo ajustado los puntos de corte más discriminantes para estadificar los riesgos de aparición de eventos cardiovasculares, según los distintos componentes del síndrome metabólico.
- Comprobar la relación entre los grupos de riesgo definidos por dichos puntos de corte con la aparición de eventos cardiovasculares.

4. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Establecer la prevalencia de infradiagnóstico del síndrome metabólico en nuestro medio.
- Establecer qué variables tienen valor pronóstico independiente para la aparición de eventos cardiovasculares y, por tanto, son de uso imprescindible en el contexto del seguimiento y control del síndrome metabólico.

Material y métodos

1. POBLACIÓN

Estudio retrospectivo de revisión de historias clínicas en el programa informático Abucasis®, en el cual se incluyen a pacientes mayores de 25 años asignados a los centros de salud Pintor Sorolla y San Agustín de Castellón de la Plana que cumplen los criterios diagnósticos de síndrome metabólico según los criterios JIS. En la siguiente tabla se describen los criterios de inclusión y exclusión del trabajo.

Tabla 7. Criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Pacientes mayores de 25 años.	Menores de 25 años.
Ambos sexos.	Sin criterios de síndrome metabólico.
Centros de Salud San Agustín y Pintor Sorolla.	Desarrollo de evento cardiovascular antes del 2008.
Cumplen 3 criterios diagnósticos de síndrome metabólico según la JIS.	

2. VARIABLES DEL ESTUDIO

En la siguiente tabla se recogen las variables demográficas, clínicas e histopatológicas que se emplean en el presente trabajo.

Tabla 8. Variables del estudio.

Variable	Etiqueta	Código	Etiqueta
ncaso	Número de caso		
Edad	Edad		
Sexo	Sexo	0	Mujer
		1	Hombre
País	País de nacimiento	0	Otro
		1	España
Área	Área de salud	1	Á. Pintor Sorolla
		2	Á. San Agustín
Glucemia	Cifra de glucemia		
HbA1c	Cifra de hemoglobina glicosilada		
colesterolT	Cifra de colesterol total		
HDL	Cifra de colesterol HDL		
LDL	Cifra de colesterol LDL		
Ratiocol	Cociente (ratio) colesterol LDL/HDL		
TAS	Cifra de tensión arterial sistólica		
TAD	Cifra de tensión arterial diastólica		
imcdef	Cifra de índice de masa corporal		
PA	Cifra de perímetro abdominal		
DM	Diabetes Mellitus	0	No
		1	Sí
HTA	Hipertensión arterial	0	No
		1	Sí

DL	Dislipemia	0	No
		1	Sí
GBA	Glucemia basal alterada	0	No
		1	Sí
Perimabd	Perímetro abdominal aumentado	0	No
		1	Sí
IMC	Índice de masa corporal aumentado	0	No
		1	Sí
FECHA_SM	Fecha de diagnóstico de síndrome metabólico		
ECV	Aparición de evento cardiovascular	0	No
		1	Sí
FechaECV	Fecha de evento cardiovascular		
nEventocv	Número de eventos cardiovasculares		
Angina	Angina (CIE 411)	0	No
		1	Sí
fecha41	Fecha de diagnóstico de CIE 411		
Anginapecho	Angina de pecho (CIE 413)	0	No
		1	Sí
fecha413	Fecha de diagnóstico de CIE 413		
Agotamientocard	Agotamiento cardíaco (CIE 428)	0	No
		1	Sí
fecha428	Fecha de diagnóstico de CIE 428		
IAM	Infarto agudo de miocardio (CIE 410)	0	No
		1	Sí
Fecha410	Fecha de diagnóstico de CIE 410		
IM	Infarto miocardio (CIE 412)	0	No
		1	Sí
Fecha412	Fecha de diagnóstico de CIE 412		
Aneurismacard	Aneurisma cardíaco	0	No
		1	Sí
fecha414	Fecha de diagnóstico de CIE 414		
Ateroscl	Aterosclerosis u oclusión de arteria basilar (CIE 433)	0	No
		1	Sí

fecha433	Fecha de diagnóstico de CIE 433		
ACV	Trombosis cerebral (CIE 434)	0 1	No Sí
fecha434	Fecha de diagnóstico de CIE 434		
AccCV	Accidente cerebrovascular (CIE 438)	0 1	No Sí
fecha438	Fecha de diagnóstico de CIE 438		
aneucerebral	Aneurisma cerebral (CIE 430)	0 1	No Sí
fecha430	Fecha de diagnóstico de CIE 430		
Hemorragiacereb	Hemorragia cerebral (CIE 431)	0 1	No Sí
fecha431	Fecha de diagnóstico de CIE 431		
Hemorragiaextra	Hemorragia extradural (CIE 432)		
fecha432	Fecha de diagnóstico de CIE 432		
AIT	Accidente isquémico transitorio (CIE 435)		
fecha435	Fecha de diagnóstico de CIE 435		
Apoplejia	Apoplejía (CIE 436)	0 1	No Sí
fecha436	Fecha de diagnóstico de CIE 436		
aneurismacere	Aneurisma cerebral	0 1	No Sí
fecha437	Fecha de diagnóstico de CIE 437		
aterosclerosis	Aterosclerosis (CIE 440)	0 1	No Sí
fecha440	Fecha de diagnóstico de CIE 440		
Enfartperif	Enfermedad arterial periférica sintomática (CIE 443)	0 1	No Sí
fecha443	Fecha de diagnóstico de CIE 443		

arteriopatía	Arteriopatía (CIE 447.9)	0	No
		1	Sí
fecha4479	Fecha de diagnóstico de CIE 447.9		
fumad	Fumador	0	No
		1	Sí
cigar	Número de cigarrillos al día		
anosfum	Años de fumador		
Exfum	Exfumador	0	No
		1	Sí
anosex	Años de exfumador		
anostabex	Años de tabaco en exfumadores		
buencontrolSM	Buen control de síndrome metabólico	0	No
		1	Sí
SMcod	Síndrome metabólico codificado	0	No
		1	Sí
SMoculto	Síndrome metabólico no codificado	0	No
		1	Sí
SMtotal	Síndrome metabólico total	0	No
		1	Sí
Visitasdr	Número de visitas al médico		
diasseg	Días de seguimiento		
VisitasmedSM	Número de visitas al médico por síndrome metabólico		
VisitasenfSM	Visitas a enfermería por síndrome metabólico		
controlSM	Buen control del síndrome metabólico	0	No/Desconocido
		1	Sí
controlglu	Buen control de la glucemia	0	No/Desconocido
		1	Sí
controlHb1a	Buen control de la hemoglobina glicosilada	0	No/Desconocido
		1	Sí
controlCT	Buen control del colesterol total	0	No/Desconocido
		1	Sí
controlHDL	Buen control del colesterol HDL	0	No/Desconocido
		1	Sí
controlLDL	Buen control del colesterol LDL	0	No/Desconocido
		1	Sí

controlTG	Buen control de los triglicéridos	0 1	No/Desconocido Sí
controlTA	Buen control de la tensión arterial	0 1	No/Desconocido Sí
controlIMC	Buen control del índice de masa corporal	0 1	No/Desconocido Sí
controlPA	Buen control del perímetro abdominal	0 1	No/Desconocido Sí

Para recoger los valores de las variables de los diversos componentes del síndrome metabólico: glucemia, hemoglobina glicosilada, triglicéridos, colesterol total, colesterol LDL, IMC, perímetro abdominal, tensión arterial sistólica y tensión arterial diastólica, se tomó el valor máximo registrado antes del diagnóstico de los diversos componentes del síndrome metabólico. Y la mínima registrada de colesterol HDL.

A continuación, se detallan aquellas variables que podrían causar cierta confusión: el buen control tanto del síndrome metabólico como de sus diversos factores de riesgo, así como las patologías que se considerarán como eventos cardiovasculares.

Se han establecido como **criterios de buen control** de las variables estudiadas los siguientes⁷⁷:

1.- **Diabetes mellitus** con HbA1c < 7%. Se han tomado como valor la media de las dos últimas cifras registradas en los controles analíticos de los dos últimos años.

2.- **Tensión arterial** < 135/85 mmHg. Se ha tomado como valor la media de las dos últimas cifras registradas en los controles de los últimos dos años. (La recomendación de guías previas para bajar el objetivo de PAS (<130 mmHg) en diabéticos y en pacientes de muy alto riesgo CV (con eventos CV previos o enfermedad renal) puede ser acertada, pero no está apoyada de modo consistente por ensayos clínicos aleatorizados).

3.- **Dislipemia**: Triglicéridos < 150 mg/dL, c-HDL en hombres > 40 mg/dl, en mujeres > 50 mg/dl. Se ha tomado como valor la media de las dos últimas cifras registradas, realizadas en los controles de los dos últimos años.

4.- **Perímetro abdominal** < 94 cm en hombres y < 80 cm en mujeres. Se ha tomado como valor la cifra del último registro de los dos últimos años.

5.- Se ha establecido como **buen control de síndrome metabólico** aquellos pacientes que presentan buen control de al menos dos factores de riesgo según los criterios anteriormente expuestos y por el contrario se ha definido

como **mal control de síndrome metabólico** aquellos pacientes con mal control de 3 o más factores de riesgo.

En la **definición de evento cardiovascular** se ha incluido:

- Enfermedad cerebrovascular: ictus isquémico, hemorragia cerebral, accidente isquémico transitorio.
- Enfermedad coronaria: infarto miocardio, angina, revascularización coronaria mediante intervención coronaria percutánea o cirugía.
- Insuficiencia cardíaca, incluida insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada.
- Enfermedad arterial periférica sintomática en extremidades inferiores.

Como evento cardiovascular se ha considerado la fecha de diagnóstico de la patología aguda inicial.

3. MÉTODO DE CAPTACIÓN Y/O SELECCIÓN DE LOS SUJETOS

Se han incluido a los pacientes con criterios de síndrome metabólico durante el año 2015 atendidos en los centros de salud de San Agustín y Pintor Sorolla para poder realizar un seguimiento de al menos 3 años, hasta 2018. Se ha revisado su historia clínica para averiguar la fecha de inicio del síndrome metabólico y observar si en los diez años previos (2008-2018) desarrollaron eventos cardiovasculares, y de esta forma clasificarlos en pacientes con eventos y sin eventos cardiovasculares. En los pacientes con algún evento cardiovascular se revisó el grado de control de los factores de riesgo en los dos años previos al evento, para su clasificación en buen o mal control. En los pacientes sin evento cardiovascular se ha revisado el grado de control de los factores en los dos últimos años.

4. PROBLEMAS DE MEDICIÓN

En primer lugar y tal vez el más importante podría ser la falta de registro de datos en el programa informático Abucasis® que se utiliza habitualmente en asistencia primaria para seguimiento de los pacientes tanto

por los médicos de familia como por los otros diferentes especialistas, que por otro lado utilizan otros programas informáticos (Mizar, Orion, Kewan) no conectados con Abucasis®.

Además, otras posibles fuentes de problemas serían:

- Infradiagnóstico de síndrome metabólico y sus factores de riesgo.
- Variabilidad de códigos CIE-9 para un mismo diagnóstico.
- Dificultad para conocer la causa de mortalidad por complicaciones del SM (no registrado).
- Eventos cardiovasculares desarrollados previamente al tiempo de evaluación del proyecto (antes de 2008).

5. POSIBLES SOLUCIONES PREVISTAS

Para el presente trabajo con el objetivo de minimizar el infradiagnóstico del síndrome metabólico se revisaron los siguientes códigos CIE-9:

- Síndrome metabólico: 277.7
- Obesidad y sobrepeso: 278.0
- Intolerancia a glucosa: 790.2

- Diabetes Mellitus: 250
- Hipertensión arterial: 401
- Hipertrigliceridemia: 272.1, 272.1G, 272.2, 272.2G
- Infarto agudo miocardio, síndrome coronario agudo, isquemia cardiaca:
410-414
- Enfermedad cerebrovascular aguda, infarto cerebral, isquemia cerebral: 430-438
- Insuficiencia cardiaca: 428
- Enfermedad arterial periférica sintomática en extremidades inferiores:
443.9

Se han elaborado diagnósticos de síndrome metabólico a partir de los registros de las diferentes variables.

6. MÉTODOS ESTADÍSTICOS

Los valores se expresarán como media \pm desviación estándar o como mediana con el rango simple. Se analizará mediante análisis univariante la relación entre los puntos de corte obtenidos mediante las gráficas CUSUM y las distintas variables epidemiológicas de la muestra. Empleando la prueba CHI-cuadrado (prueba de Fisher en muestras pequeñas) para comparar variables cualitativas; las pruebas T de Student o Mann-Whitney para

comparar dos medias, y las pruebas del ANOVA o de Kruskal-Wallis para comparar tres o más medias.

Cobra especial importancia el estudio estadístico multivariante que muestra la relación independiente de cada uno de ellos con la aparición de ECV, en este caso se ha utilizado la regresión logística binaria tanto en modo univariante como multivariante para analizar la relación entre resultado y factor de riesgo expresada en Odds Ratio y su intervalo de confianza al 95% de seguridad (IC 95%).

El análisis estadístico general se ha llevado a cabo con el programa IBM-SPSS® versión 22, y para la obtención de las curvas CUSUM se ha empleado el programa STATA® versión 15.

6.1. Curvas Cumulative Sum

Las gráficas que se utilizan en este estudio son las propuestas por Royston⁷⁶ e implementadas en el programa estadístico STATA® v15.1, las cuales configuran la tendencia de la relación entre dos variables, una de resultado (de tipo cualitativo binario en el eje Y) y otra variable pronosticadora de dicho resultado (de tipo cuantitativo en el eje X). Al dibujar la tendencia del resultado desde esta relación, podremos observar sus cambios en distintos tramos de valores de la variable pronosticadora, especialmente si existe algún cambio sustancial o extraordinario. En nuestro trabajo se ha marcado cómo

valor de referencia (que representa la línea 0 de la gráfica) la prevalencia de ECV en toda la serie estudiada.

Las gráficas CUSUM son un excelente método para analizar variables cuantitativas, ya que nos permiten analizar en cada momento la situación de un proceso, evidenciando sutiles diferencias en las tendencias que no se observan mediante otros métodos.

Del mismo modo, se emplearán para la creación de subgrupos pronósticos según los diferentes componentes del síndrome metabólico y otras variables relacionadas con los eventos cardiovasculares como la edad o el sexo. Pese a que en la actualidad no se incluye dentro de los criterios diagnósticos de SM en ninguna de las diversas clasificaciones, resulta de interés el análisis de la relación del colesterol LDL con los eventos cardiovasculares, ya que el aumento aislado de colesterol LDL sí que se ha relacionado con la aparición de eventos cardiovasculares por lo que en el presente trabajo se analizó su relación en nuestro ámbito.

Resultados

1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Durante el periodo de estudio, los centros de salud de Pintor Sorolla y San Agustín tenían asignada una población de 12.642 y 4.115 habitantes respectivamente. La distribución por sexo y edad se detalla en las siguientes figuras.

Figura 3. Pirámide poblacional del centro de salud de Pintor Sorolla durante el año 2015.

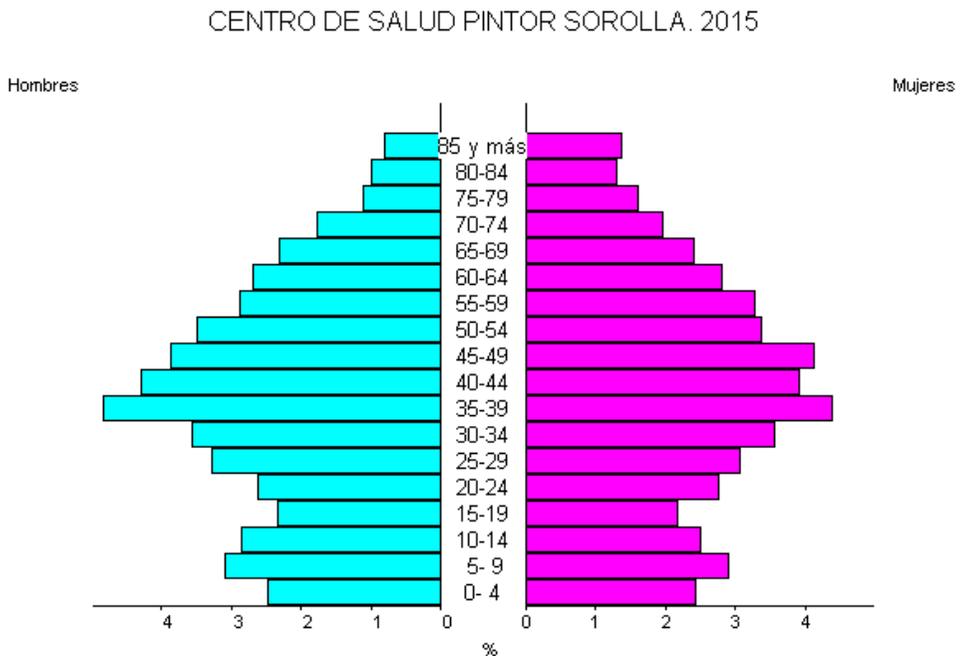
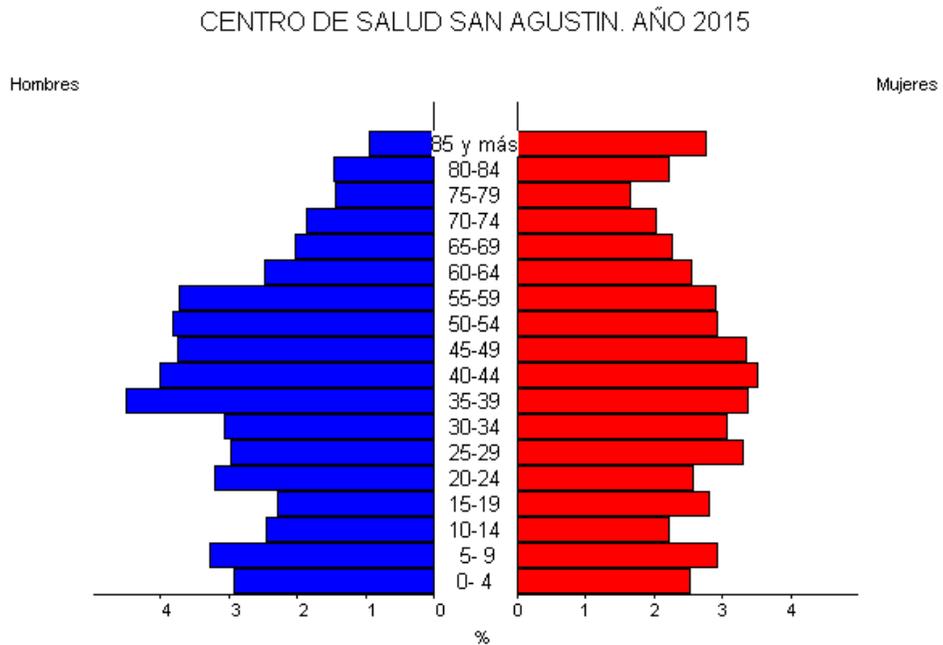


Figura 4. Pirámide poblacional del centro de salud de San Agustín durante el año 2015.



La población mayor de 25 años en estos centros fue de 9.310 habitantes en el centro de salud de Pintor Sorolla y de 3.411 habitantes en el centro de salud de San Agustín. De estos, se han identificado a un total de 6.854 pacientes con factores de riesgo cardiovascular, 3.542 mujeres (51,7%) y 3.312 hombres (48,3%), con una media de edad de $62 \pm 17,3$ años, los cuales han presentado como factores de riesgo cardiovascular:

- Hipertensión arterial en el 52%.
- Dislipemia en el 12%.
- Alteraciones glucemia en el 12% (glucemia basal alterada 5% y diabetes el 7%).

- Índice de masa corporal aumentado en el 19%.
- Perímetro abdominal aumentado en el 2%.

Por otra parte, de estos 6.854 pacientes, 328 de ellos (5%) presentan 3 o más factores de riesgo cardiovascular por lo que han sido diagnosticados de SM e incluidos en el trabajo.

1.1 Seguimiento

La mediana de seguimiento de estos pacientes ha sido de 97 meses con un rango de 49 a 101 meses. Los pacientes acudieron a la consulta del médico de atención primaria una mediana de 22 visitas durante este periodo (rango 1-154) y visitaron a enfermería una mediana de 18 veces (rango 0-275).

1.2 Infradiagnóstico de síndrome metabólico

En toda la población asignada a ambas áreas de salud mayores de 25 años, únicamente 328 casos (2,5%) cumplía criterios de síndrome metabólico según los criterios del JIS, y de ellos únicamente 16 pacientes (5%) estaban codificados en Abucasis® como síndrome metabólico (CIE-9 277.7), es decir 312 pacientes (95%) con criterios diagnósticos de SM no estaban diagnosticados en nuestro ámbito.

1.3 Variables epidemiológicas y componentes del síndrome metabólico

En la tabla 9 se muestra la relación entre la aparición de ECV y los distintos componentes del SM. En primer lugar, se observa un aumento de la probabilidad de padecer ECV con la edad y en los pacientes diabéticos, ya que el 88% de los pacientes que han presentado un ECV estaban diagnosticados de diabetes ($p=0,031$). Del mismo modo, existe una relación estadísticamente significativa entre el colesterol HDL y los ECV en ambos sexos. En segundo lugar, hay que destacar que el sexo masculino presenta un mayor número de eventos cardiovasculares que el femenino, aunque sin diferencias estadísticamente significativas ($p=0,075$).

En el 46% de pacientes con ECV no se ha podido medir el perímetro abdominal. En cuanto al resto de variables existe una distribución similar en ambos grupos, con unas cifras ligeramente superiores en el grupo con ECV.

Tabla 9. Relación entre la aparición de ECV y los distintos componentes del SM.

	Total n=328	No ECV n=261 (80%)	Sí ECV n=67 (20%)	P
Edad	66 (59 - 75)	65 (57 - 73)	70 (62 - 81)	<0,001
Sexo				0,075
Mujeres	161 (49,1%)	135 (51,7%)	26 (38,8%)	
Hombres	167 (50,9%)	126 (48,3%)	41 (61,2%)	
Glucemia* (n=293; 231; 62)	144 (115 - 188)	144 (113 - 187)	149 (128 - 209)	0,031
HbA1c* (n=250; 192; 58)	6,9 (6,2 - 8,2)	6,85 (6,2 - 8)	7,35 (6,2 - 8,9)	0,14
Colesterol				
Total* (n=276; 214; 62)	216 (187 - 243)	217 (189 - 243)	206 (172 - 242)	0,15
HDL* (n=258; 199; 59)	43 (36 - 52)	46 (38 - 53)	37 (31 - 44)	<0,001
LDL* (n=253; 196; 57)	129 (104 - 153)	131 (105 - 155)	126 (101 - 143)	0,21
Ratio LDL/HDL* (n=243;187;56)	2,9 (2,3 - 3,8)	2,9 (2,3 - 3,6)	3,4 (2,4 - 4,4)	0,021
Triglicéridos* (n=262; 201, 61)	205 (147 - 283)	205 (141 - 282)	219 (169 - 309)	0,15
TAS* (n=300; 240; 60)	153 (140 - 165)	151 (140 - 163)	156 (145 - 170)	0,12
TAD* (n=300; 240; 60)	88 (80 - 93)	88 (80 - 93)	87 (79 - 93)	0,47
IMC* (n=267; 211; 56)	33,7 (30 - 38)	34 (30 - 38)	35 (31 - 39)	0,13
P. Abdominal* (n=154; 126; 28)	110 (101 - 119)	109 (100 - 118)	112 (103 - 122)	0,36

Mediana (rango intercuartil); Frecuencia (%). *(totales; no ECV; sí ECV)

En la tabla 10 se detallan las características demográficas y epidemiológicas de la muestra. De esta forma se ha realizado un análisis similar al previo, pero en este caso estadificando la muestra por sexos.

Cabe destacar que los hombres presentan una mayor incidencia de dislipemia, obesidad abdominal y hábito tabáquico, existiendo diferencias estadísticamente significativas. Un 86% de hombres fueron diagnosticados de dislipemia frente al 71% de mujeres (p=0,001). En cuanto al perímetro

abdominal, existe también un mayor número de hombres con obesidad abdominal que mujeres ($p=0,014$). Por otra parte, la distribución por edad y área de salud también muestra diferencias entre ambos sexos.

Se observan unas cifras similares en ambos sexos en cuanto a las alteraciones de metabolismo hidrocarbonado, hipertensión arterial e IMC.

En cuanto a la aparición de eventos cardiovasculares, aunque no existen diferencias estadísticamente significativas los hombres han presentado una incidencia superior a las mujeres (24,6% en hombres frente a 16,1% en mujeres).

La mayor parte de los pacientes han presentado todos los factores de riesgo cardiovascular: el 78% presentó diabetes mellitus, un 14% glucemia alterada en ayunas, el 93,3% de los casos presentó hipertensión arterial, el 78% de los pacientes fueron diagnosticados de dislipemia y obesidad central en el 88% de los casos.

Tabla 10. Variables demográficas y epidemiológicas de la muestra estratificadas por sexo.

	Total n=328	Mujeres n=161	Hombres n=167	p
Edad	66 (58,5-75)	70 (61-78)	64 (55-69)	<0,001
Área de salud				0,035
Pintor Sorolla	218 (66,5%)	98 (60,9%)	120 (71,9%)	
San Agustín	110 (33,5%)	63 (39,1%)	47 (28,1%)	
País de nacimiento				0,83
Otro	13 (4%)	6 (3,7%)	7 (4,2%)	
España	315 (96%)	155 (96,3%)	160 (95,8%)	
Diabetes Mellitus	256 (78%)	129 (80,1%)	127 (76%)	0,37
Glucemia basal alterada	46 (14%)	22 (13,7%)	24 (14,4%)	0,85
Hipertensión arterial	306 (93,3%)	154 (95,7%)	152 (91%)	0,093
Dislipemia	257 (78,4%)	114 (70,8%)	143 (85,6%)	0,001
IMC aumentado	290 (88,4%)	147 (91,3%)	143 (85,6%)	0,11
PA aumentado (n=219, m=114, h=105)	200 (91,3%)	99 (86,8%)	101 (96,2%)	0,014
Fumador (n=200: m=92, h=108)	43 (21,5%)	9 (9,8%)	34 (31,5%)	<0,001
Evento cardiovascular	67 (20,4%)	26 (16,1%)	41 (24,6%)	0,059

Mediana (rango intercuartil); Frecuencia (%)

1.4 Eventos cardiovasculares

Un total de 67 pacientes (20%) presentaron ECV durante la evolución del síndrome metabólico, 54 de ellos presentaron un único evento y 13 de ellos más de un evento.

Se registraron en total de 105 eventos, 68 eventos cardíacos (incidencia del 20,7%) con 14 infartos agudos de miocardio, 17 anginas, 21 insuficiencias cardíacas con agotamiento cardíaco y 16 aneurismas cardíacos o de vasos coronarios. En cuanto a enfermedades cerebrovasculares

aparecieron un total de 31 eventos (incidencia del 9,5%), 5 de ellos en forma de aterosclerosis u oclusión de la arteria basilar, 13 casos de accidentes cerebro-vasculares (ACV), 6 casos de aneurismas cerebrales, 6 accidentes isquémicos transitorios (AIT) y un caso de apoplejía. Por otra parte, se detectaron 24 eventos de enfermedad arterial periférica (incidencia del 7,3%), 14 de los cuales por aterosclerosis sintomática y 10 casos de enfermedad arterial periférica en miembros inferiores.

1.5 Control de los factores de riesgo cardiovascular

Con los criterios descritos en el apartado de material y métodos, 148 casos (45%) cumplen el buen control del síndrome metabólico, es decir tienen buen control de dos o más componentes de este. En la tabla 11 se expone la relación entre el control de los diversos factores de riesgo y la aparición de ECV.

Tabla 11. Relación entre el control de los factores de riesgo y ECV.

	Total N=328	No ECV N=261	Si ECV N=67	p
Control del síndrome metabólico				0,727
Sí	170 (51,8%)	134 (51,3%)	31 (53,7%)	
No\Desconocido	158 (48,2%)	127 (48,7%)	36 (46,3%)	
Control de glucemia				<0,001
Sí	157 (47,9%)	109 (41,8%)	48 (71,6%)	
No\Desconocido	171 (52,1%)	152 (58,2%)	19 (28,4%)	
Control de hemoglobina glicosilada				0,24
Sí	158 (48,2%)	130 (49,8%)	28 (41,8%)	
No\Desconocido	170 (51,8%)	131 (50,2%)	39 (58,2%)	
Control de colesterol total				0,019
Sí	193 (58,8%)	162 (62,1%)	31 (46,3%)	
No\Desconocido	135 (41,2%)	99 (37,9%)	36 (53,7%)	
Control colesterol HDL				0,61
Sí	161 (49,1%)	130 (49,8%)	31 (46,3%)	
No\Desconocido	167 (50,9%)	131 (50,2%)	36 (53,7%)	
Control colesterol LDL				0,15
Sí	70 (21,3%)	60 (23%)	10 (14,9%)	
No\Desconocido	258 (78,7%)	201 (77%)	57 (85,1%)	
Control de triglicéridos				0,47
Sí	100 (30,5%)	82 (31,4%)	18 (26,9%)	
No\Desconocido	228 (69,5%)	179 (68,6%)	49 (73,1%)	
Control de tensión arterial				0,41
Sí	118 (36%)	91 (34,9%)	27 (40,3%)	
No\Desconocido	210 (64%)	170 (65,1%)	40 (59,7%)	
Control de IMC				0,59
Sí	7 (2,1%)	5 (1,9%)	2 (3%)	
No\Desconocido	321 (97,9%)	256 (98,1%)	65 (97%)	
Control de perímetro abdominal				0,009
Sí	18 (5,5%)	10 (3,8%)	8 (11,9%)	
No\Desconocido	310 (94,5%)	251 (96,2%)	59 (88,1%)	

2. Análisis univariante

Empleando técnicas estadísticas univariantes se ha analizado la relación entre la aparición de eventos cardiovasculares y las distintas variables epidemiológicas de la muestra, incluyendo las correspondientes a los componentes del síndrome metabólico (tabla 12).

Atendiendo al valor del Odds Ratio se identifican como variables con mayor asociación sobre ECV ordenadas según su significación estadística: edad, colesterol HDL, cociente LDL/HDL, HbA1c y sexo. Las demás variables (colesterol total, LDL, TG, TAS, TAD, TAM, PA) tienen escasa relación con ECV en nuestra muestra.

Tabla 12. Análisis univariante de los diversos factores de riesgo para ECV.

	OR	IC95%	p
Edad	1,05	1,02-1,07	<0,001
Sexo (Hombre vs Mujer)	1,69	0,98-2,92	0,061
Glucemia	1,01	1,001-1,009	0,022
HbA1c	1,19	1-1,41	0,055
Colesterol total	1	0,99-1,001	0,101
Colesterol HDL	0,92	0,89-0,95	<0,001
Colesterol LDL	1	0,99-1,01	0,736
Ratio LDL / HDL	1,38	1,10-1,73	0,005
Triglicéridos	1	0,99-1,003	0,170
TAS	1,01	0,99-1,02	0,302
TAD	0,98	0,96-1,01	0,235
TAM	0,99	0,97-1,02	0,845
IMC	1,04	0,99-1,09	0,093
Perímetro abdominal	1,01	0,99-1,04	0,533

OR: Odds ratio, IC: intervalo de confianza.

3. Gráficas Cumulative Sum de los factores de riesgo cardiovascular

La aplicación de las gráficas Cumulative Sum (CUSUM) para identificar cortes de riesgo útiles para el diagnóstico y control de los pacientes es el

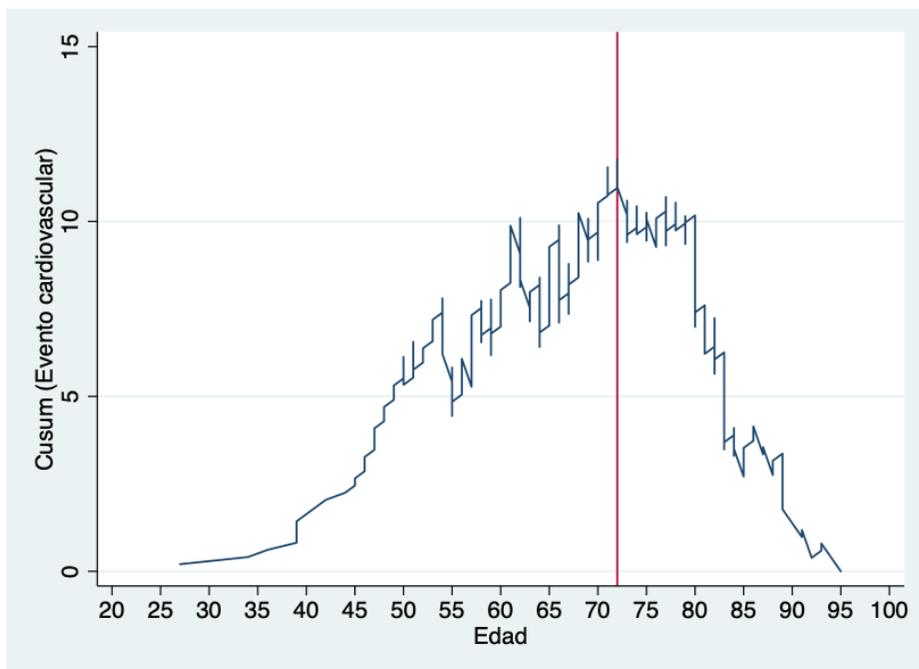
objetivo principal del presente trabajo por lo que se ha realizado un estudio pormenorizado, aplicando este método estadístico para estudiar la relación de los diversos componentes del síndrome metabólico y de otros factores con la aparición de eventos cardiovasculares en la población de estudio.

3.1. Edad

Se han empleado las gráficas CUSUM para obtener los grupos de riesgo de padecer un ECV según la edad. En este caso adopta una forma de “U invertida” (\cap), lo cual indica que a mayores valores en X (edad) hay una tendencia monótona a que se produzcan más eventos (señalados con el código 1) en Y. Hasta algo más del nivel 72 años se dibuja una curva cuyo sentido es ascendente, es decir, se producen menos eventos (Observados) que los que se derivarían del nivel de referencia (Esperados, representados por la prevalencia general de ECV y que marcan el nivel 0), por lo tanto, estamos en un tramo de valores de edad de menor riesgo para sufrir ECV. A partir de ese valor de edad se produce un cambio notable de tendencia pues la curva comienza a descender hacia el valor de referencia de ECV. Ello significa que las diferencias Esperados-Observados que se acumulan son negativas, es decir, se observan más ECV que los marcados por el nivel de referencia. Por lo tanto, los valores mayores de 72 años comienzan a ejercer un mayor efecto sobre la aparición de ECV.

Así pues, se distinguen claramente 2 niveles de valores de edad: uno inicial con valores bajos donde la prevalencia de ECV es más baja que el promedio (hasta 72 años), prevalencia que después aumenta conforme aumenta la edad (a partir de 72 años).

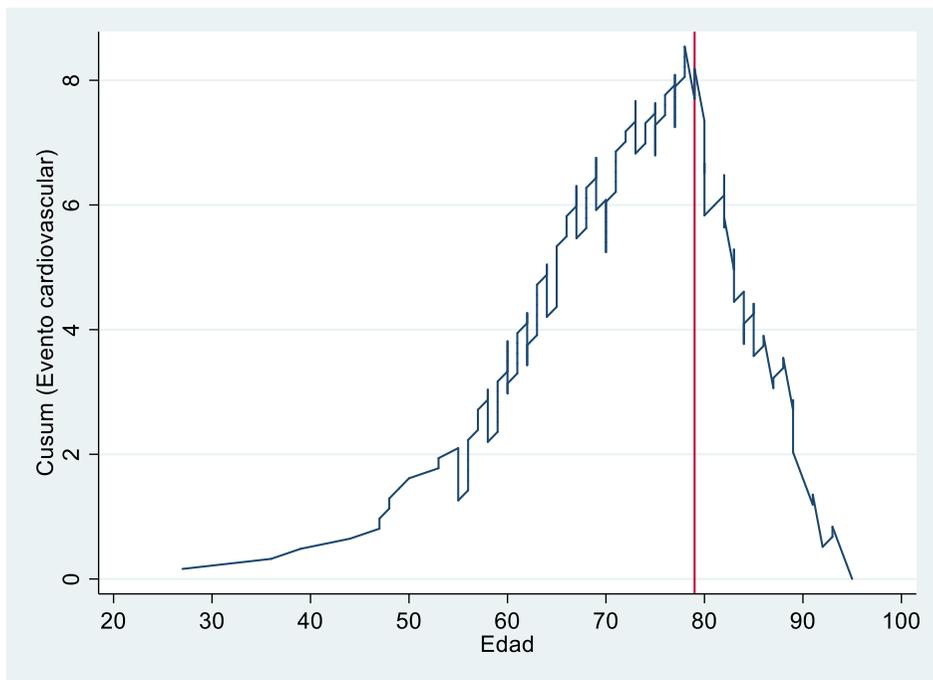
Gráfico 3. Curva CUSUM: ECV según la edad.



Posteriormente, se realizó un análisis similar, en este caso dividiendo la muestra por sexos. En primer lugar, en mujeres y tal como se observa la gráfica dibuja una tendencia similar a la previa (en forma de “U invertida”); pero en este caso el punto de cambio de tendencia se produce de forma más tardía, a los 79 años. Es decir, hasta la cifra de 79 años se observan menos ECV

de los esperados (tendencia ascendente en la gráfica Cusum) y a partir de esta cifra el número de ECV es superior a los marcados por el nivel de referencia (tendencia descendente en la gráfica Cusum).

Gráfico 4. Curva CUSUM: ECV según la edad en mujeres.

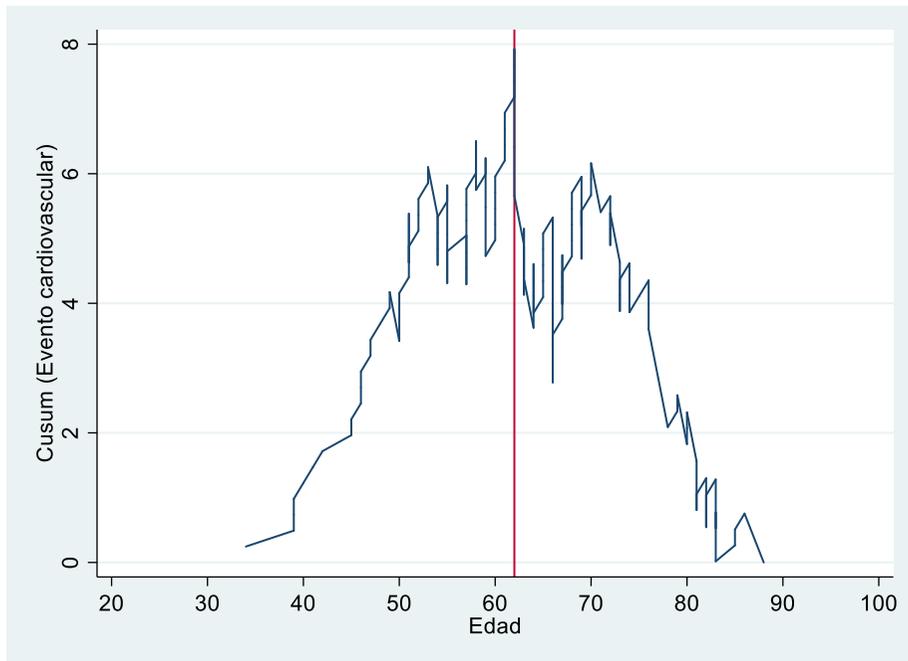


Seguidamente, se analizó la relación entre la aparición de ECV y la edad en hombres. En este caso, del mismo modo que las previas, la curva dibuja una “U invertida” siendo más precoz el cambio de tendencia alrededor de 62 años. De este modo, hasta esta cifra aparecen menos ECV de los

esperados y posteriormente conforme aumenta la edad se evidencian más ECV de los esperados.

Todas estas cifras pueden considerarse como puntos de corte según la edad para el riesgo de sufrir ECV en la población estudiada.

Gráfico 5. Curva CUSUM: ECV según la edad en hombres.

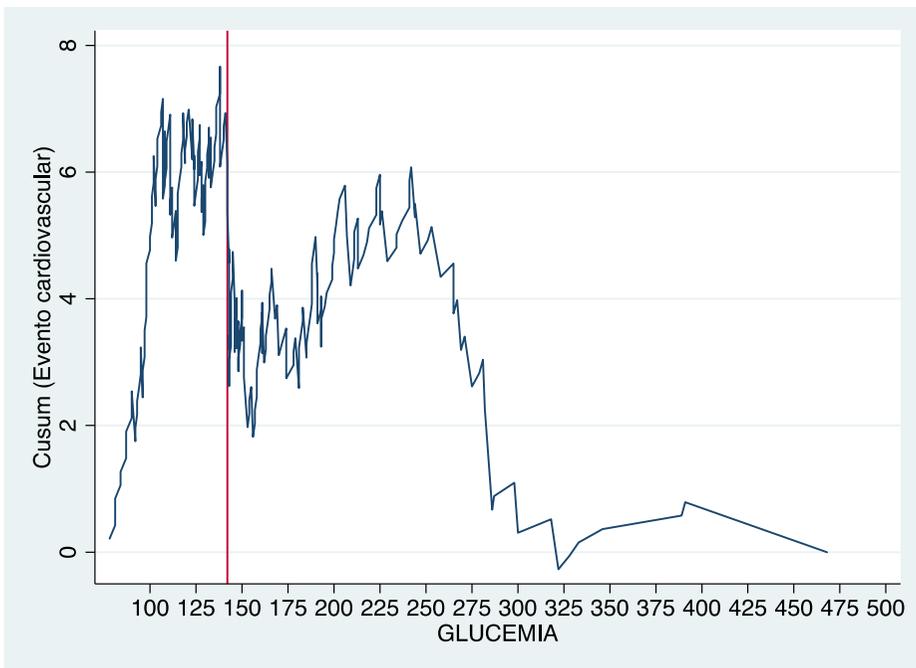


3.2. Metabolismo hidrocarbonado

3.2.1. Glucemia basal

En cuanto a la aparición de eventos cardiovasculares según los niveles de glucemia basal en ayunas, se observa en la gráfica una tendencia ascendente hasta aproximadamente 110 gr/dl que se mantiene hasta 142 gr/dl y a partir de esta cifra la tendencia disminuye. Esto se traduce en que los pacientes con cifras de glucemia inferiores de 142 gr/dl presentan un riesgo de padecer ECV inferior al esperado y a partir de esta cifra, hay una tendencia hacia la aparición de más ECV que los esperados.

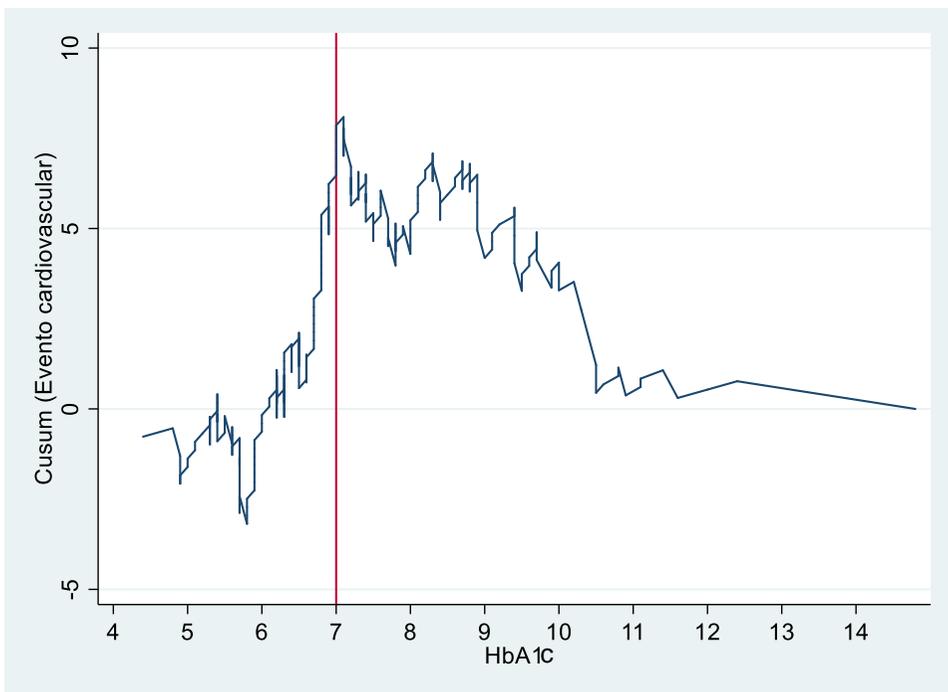
Gráfico 6. Curva CUSUM: ECV según los niveles de glucemia basales.



3.2.2. Hemoglobina glicosilada

En cuanto a la hemoglobina glicosilada, la gráfica muestra una tendencia en forma de “U invertida”, es decir al inicio de la gráfica se acumulan menos ECV de los esperados hasta una cifra del 7% de hemoglobina glicosilada y a partir de la misma existe una zona de aumento de riesgo (se observan más ECV de los esperados), que se traduce en una tendencia descendente hasta aproximadamente una cifra del 10,5%. Valores mayores de HbA1c no parecen aumentar más el riesgo, así, la gráfica se estabiliza sobre el valor de referencia (las diferencias E-O oscilan alrededor del cero). Esta cifra puede considerarse como de máximo riesgo, así, a partir de ella el riesgo no se incrementa.

Gráfico 7. Curva CUSUM: ECV según los niveles de hemoglobina glicosilada.

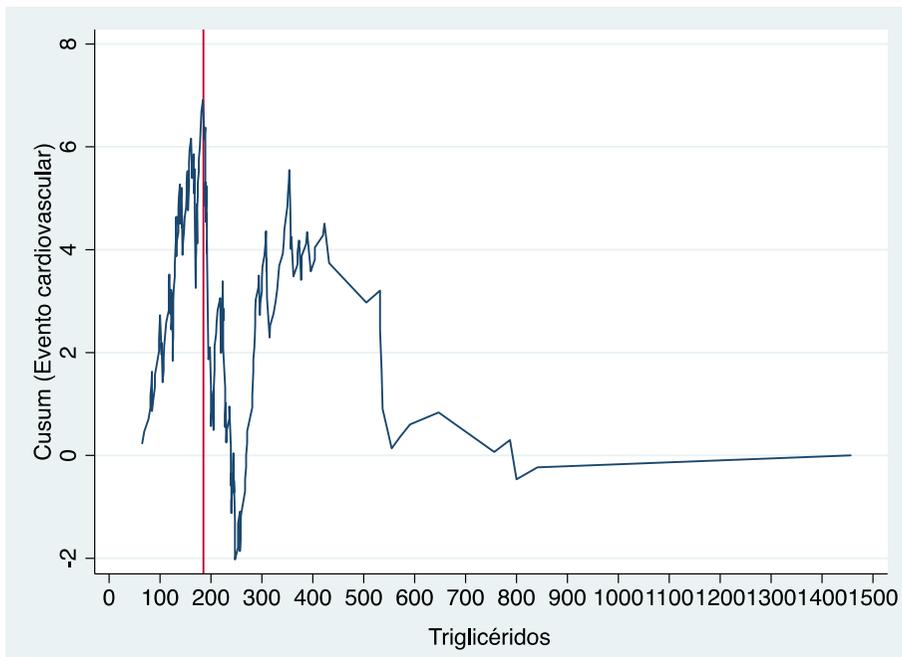


3.3. Metabolismo lipídico

3.3.1. Triglicéridos

En cuanto a los triglicéridos se observa una curva muy oscilante, con un pico máximo en unas cifras alrededor de 185 gr/dl y a partir de la misma la tendencia es descendente hasta aproximadamente 500 gr/dl donde se estabiliza. Las oscilaciones en la curva denotan una relación débil entre este factor y la aparición de ECV.

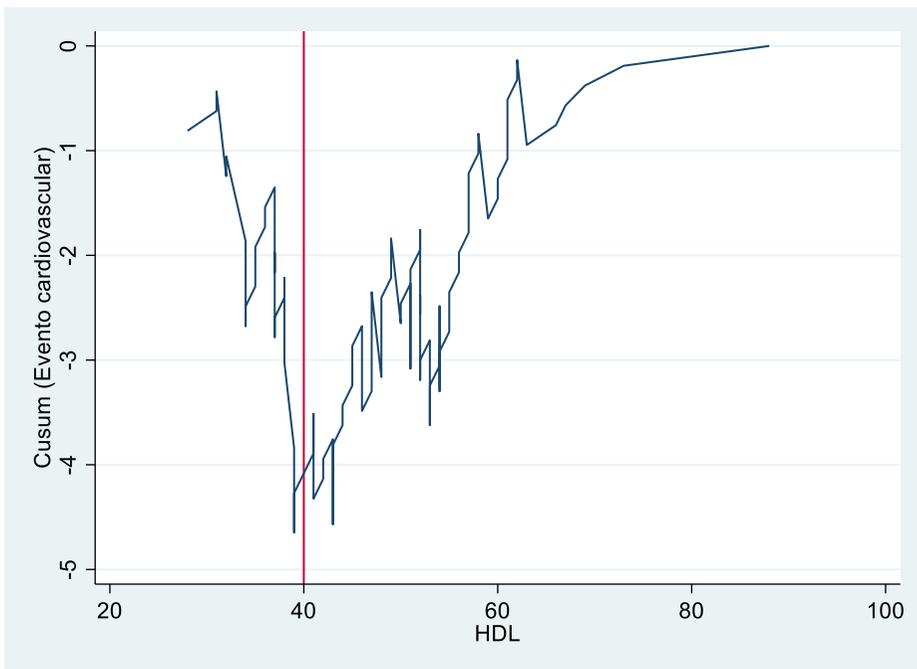
Gráfico 8. Curva CUSUM: ECV según los niveles de triglicéridos.



3.3.2. Colesterol HDL

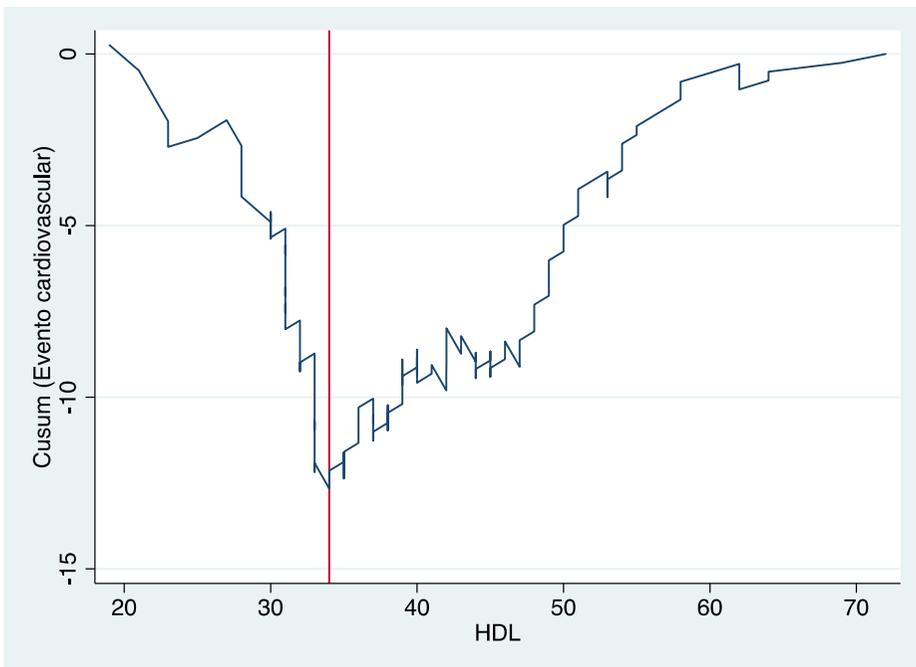
En mujeres, esta gráfica muestra una forma de U que denota una relación inversa entre los valores de HDL y la aparición de ECV, es decir al inicio de la gráfica aparecen más ECV de los esperados, con lo cual la gráfica muestra una tendencia descendente y a partir de una cifra de 40 gr/dl existe un cambio de tendencia acumulándose menos ECV de los esperados.

Gráfico 9. Curva CUSUM: ECV según los niveles de colesterol HDL en mujeres.



En hombres, la gráfica muestra una tendencia similar, pero en este caso el punto de corte se sitúa en 34 gr/dl.

Gráfico 10. Curva CUSUM: ECV según los niveles de colesterol HDL en hombres.

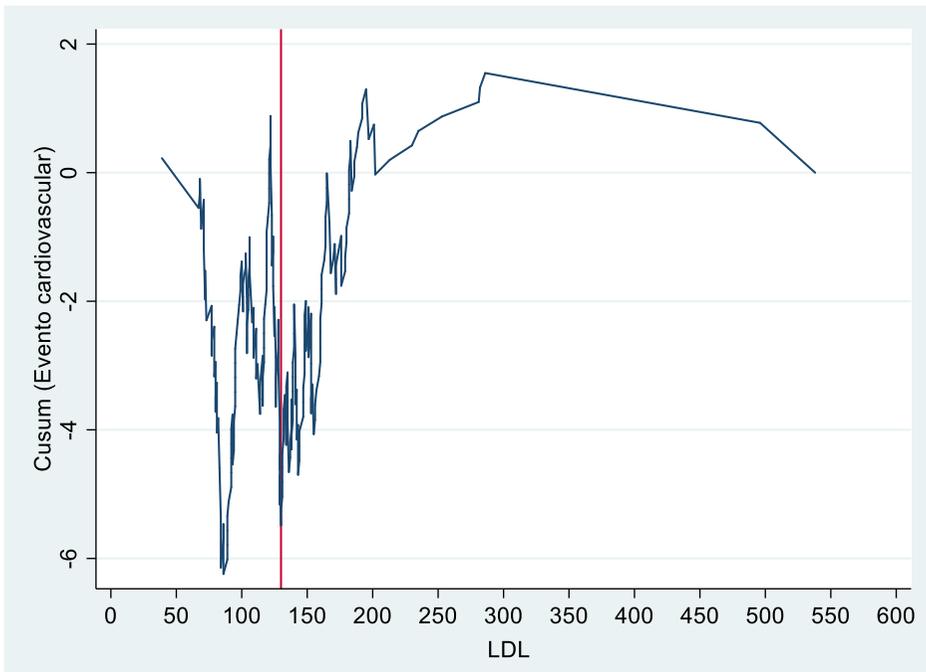


3.3.3. Colesterol LDL

La curva colesterol LDL no muestra una relación individual clara con la aparición de ECV: hay una relación muy oscilante, pero con forma de “U” hasta la cifra de 130 gr/dl a partir de la cual la curva tiene un sentido ascendente con picos a los 200 y 300 marcando un tramo en forma de U invertida. Se puede decir que el colesterol LDL por sí mismo es un factor de riesgo dudoso para

ECV cuando se considera todo su rango de valores, pero, es posible que su relación positiva con los ECV comience a partir del valor 130 gr/dl. Esta relación aparentemente paradójica en la que a mayores cifras de LDL parecen inducirse menos ECV se debe a que en la muestra utilizada, 253 pacientes con datos disponibles de LDL, 57 de los cuales sufrieron algún ECV, 34 (60%) presentaron cifras de LDL inferiores a 130 gr/dl frente a 23 (40%) que presentaron cifras superiores.

Gráfico 11. Curva CUSUM: ECV según los niveles de LDL en pacientes tratados.

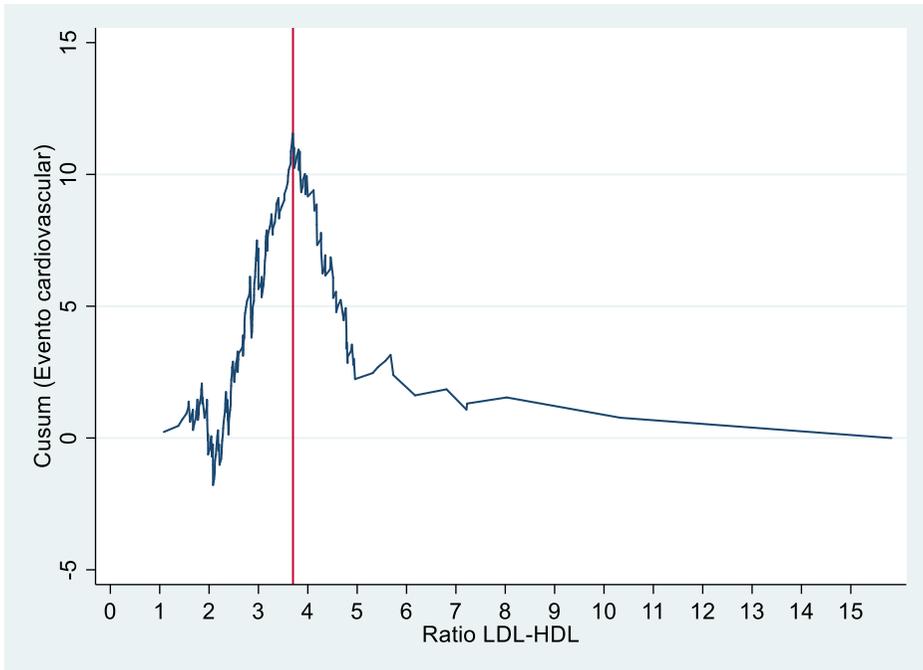


También se debe tener en cuenta el balance con el colesterol HDL, que, por otros resultados expuestos, parece tener más valor pronóstico que el HDL y LDL por separado, por lo que a continuación se dibujará la curva CUSUM comparando la aparición de ECV con el cociente colesterol LDL/HDL.

3.3.4. Ratio colesterol LDL/HDL

Esta gráfica presenta una tendencia general muy marcada en “U invertida” con un inicio de menor riesgo (tramo ascendente) hasta el punto de corte que se sitúa en 3,7 tras el que aparece una tendencia hacia el aumento del riesgo (tramo descendente), y finalmente una zona de aparente estabilización. En el análisis univariante este factor de riesgo ha presentado la asociación más intensa y de sentido positivo con la aparición de ECV (OR=1,38; p=0,005) que cualquiera de sus componentes por separado. Ello indicaría que es el balance entre ambos tipos de colesterol lo que realmente se relaciona con el riesgo de sufrir ECV.

Gráfico 12. Curva CUSUM: ECV según el cociente entre el colesterol LDL y el HDL.



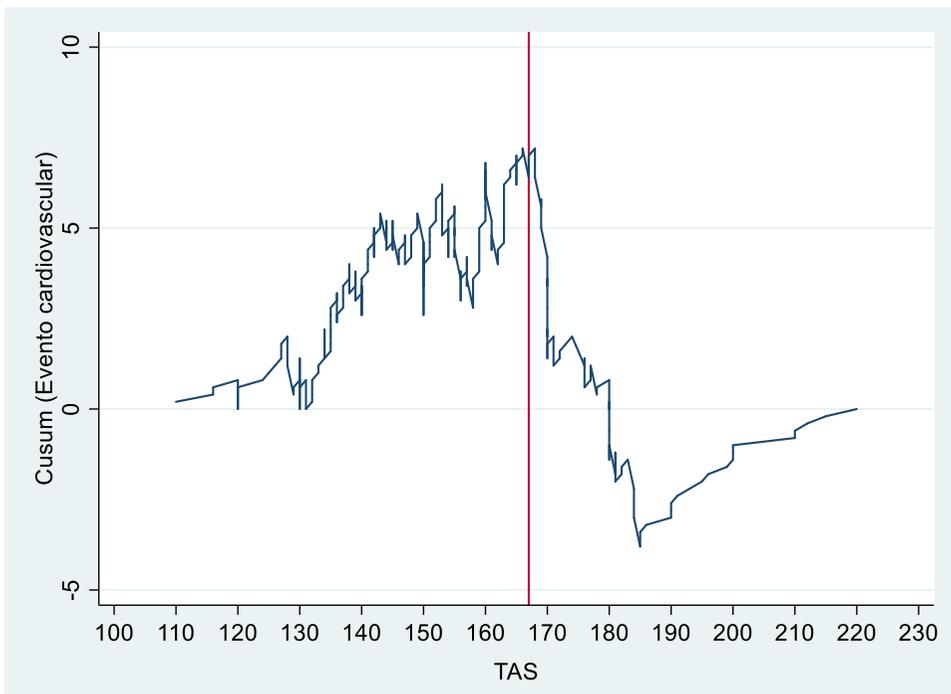
3.4. Tensión arterial

3.4.1. Tensión arterial sistólica

La gráfica de la tensión arterial sistólica muestra tendencia oscilante con un inicio de descenso del riesgo (línea ascendente) y un cambio de tendencia a nivel de 167 mmHg. Tras este punto aparece una zona de aumento de riesgo (tendencia descendente) hasta aproximadamente 185 mmHg y finalmente una zona de estabilización a partir de esta cifra. Esto se traduce en

una incidencia de ECV menor de la esperada hasta 167 mmHg y superior a la esperada de 168 a 185 mmHg, a partir de esta cifra la tendencia se estabiliza, es decir, a mayores cifras de tensión arterial mayor riesgo de ECV hasta 185 mmHg que supone una cifra de riesgo máximo.

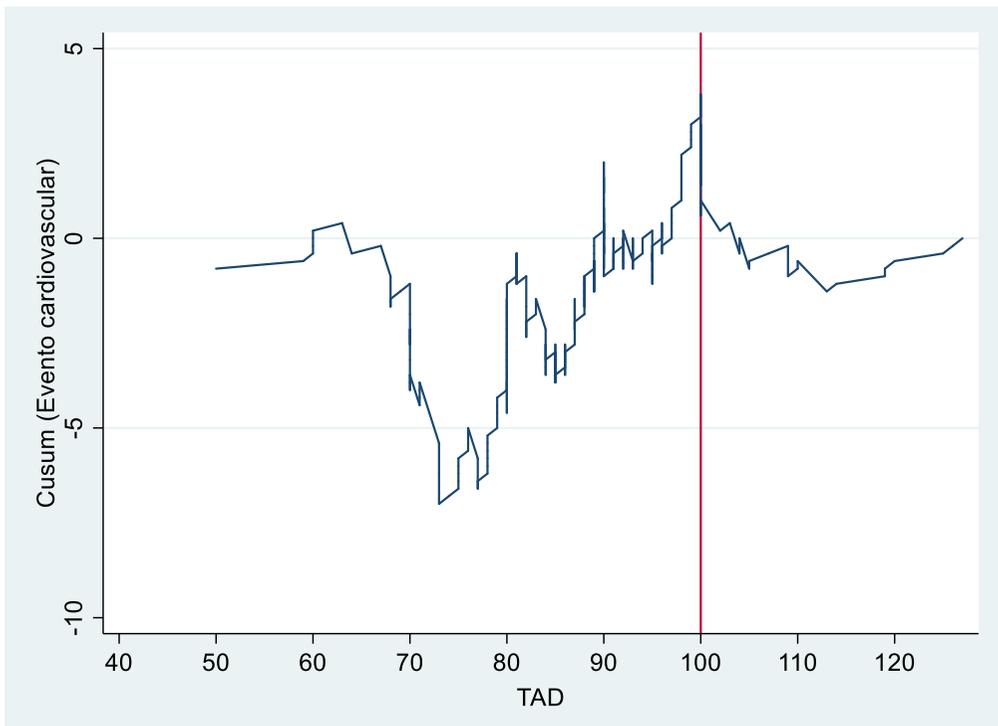
Gráfico 13. Curva CUSUM: ECV según las cifras de TA sistólica.



3.4.2. Tensión arterial diastólica

En la tensión arterial diastólica la gráfica muestra una tendencia oscilante alrededor de la línea 0, con un pico máximo en 100 mmHg. Esto significa que existe una relación débil entre este factor y la aparición de evento cardiovascular.

Gráfico 14. Curva CUSUM: ECV según las cifras de TA diastólica.

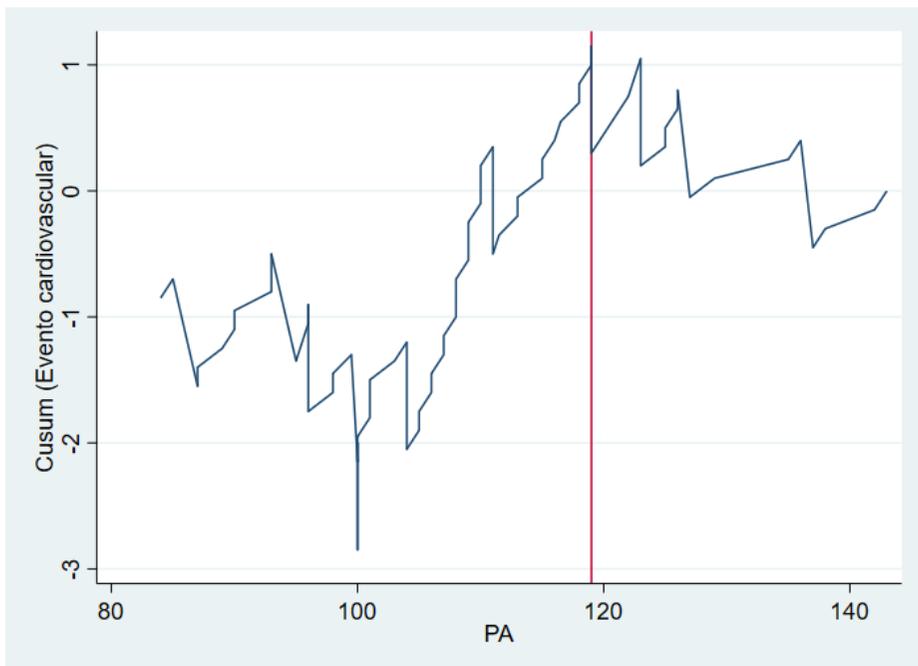


3.5. Obesidad

3.5.1. Perímetro abdominal

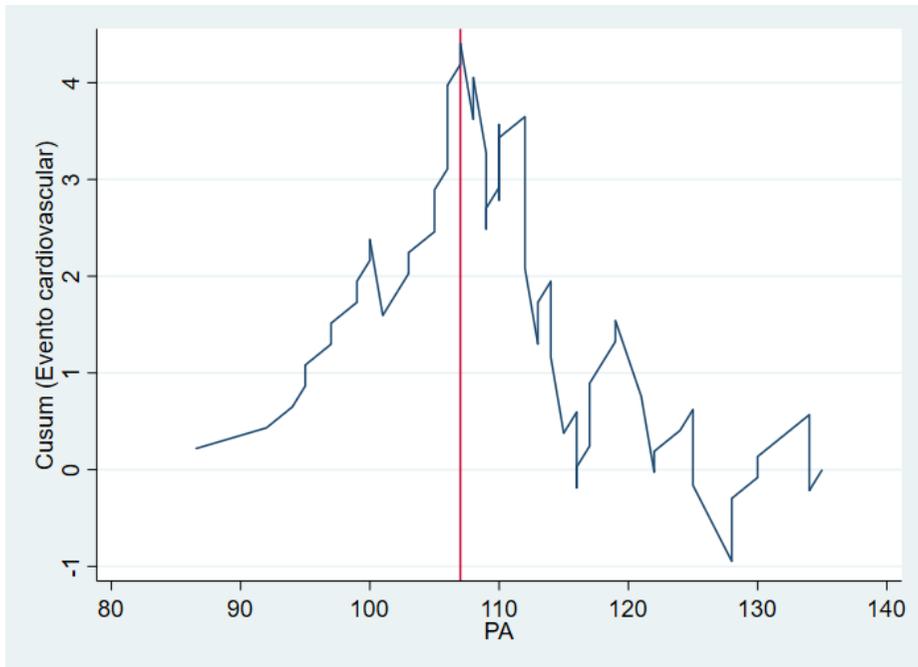
Esta variable se analizará también por sexos, de este modo en mujeres comparando la probabilidad de ECV con el perímetro abdominal se dibuja la siguiente gráfica. La cual presenta un inicio oscilante con un aumento del riesgo (curva descendente) hasta un PA de 100 cm, seguida de una zona de descenso del riesgo hasta 119 cm donde se sitúa un cambio de tendencia con un aumento del riesgo cardiovascular a partir de esta cifra.

Gráfico 15. Curva CUSUM: ECV según el perímetro abdominal en mujeres.



En hombres la curva muestra una tendencia en forma de “U invertida” con una zona inicial en la que se acumulan menos ECV de los esperados (línea ascendente) hasta aproximadamente un perímetro abdominal de 107 cm y posteriormente una zona en la que se observan más ECV de los esperados a partir de esta cifra.

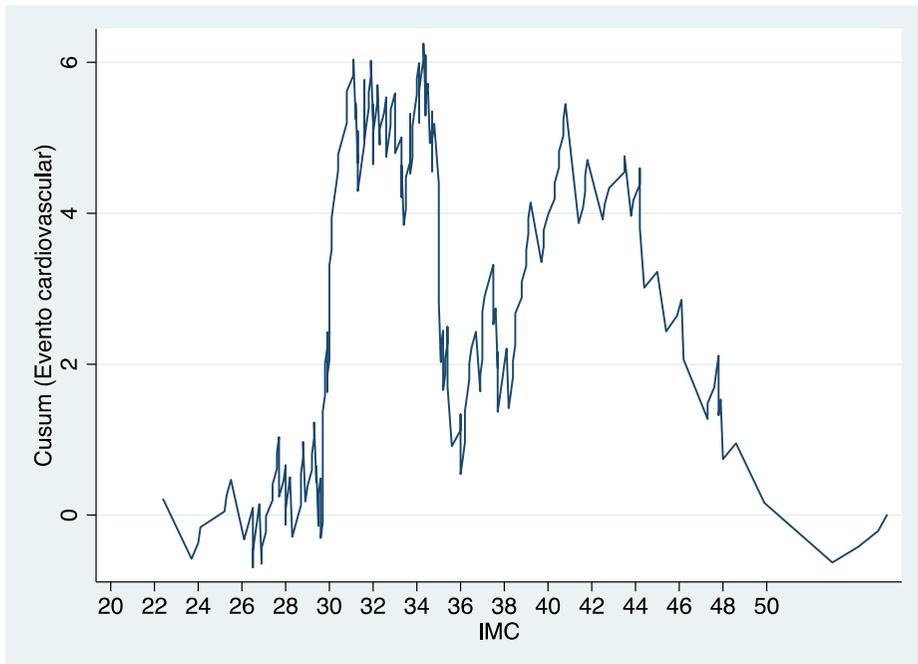
Gráfico 16. Curva CUSUM: ECV según el perímetro abdominal en hombres.



3.5.2. Índice de masa corporal

El índice de masa corporal dibuja una curva bimodal, con dos cambios de tendencia uno que se traduce en un aumento del riesgo hacia los 34-35 kg/m², y posteriormente otro segundo cambio de tendencia a partir de los 40 kg/m², desde el cual el riesgo aumenta de forma constante. Esto se traduce en que los pacientes con cifras de IMC mayores de 34-40 kg/m² presentan mayor riesgo de padecer ECV que el esperado. El punto de corte se marcó en 34 kg/m².

Gráfico 17. Curva CUSUM: ECV según el índice de masa corporal.



4. Aplicación de los puntos de corte obtenidos mediante las gráficas CUSUM

En este apartado se analizará mediante análisis univariante la relación entre los puntos de corte obtenidos mediante las gráficas CUSUM y las distintas variables epidemiológicas de la muestra, incluyendo dentro de estas los diversos componentes del síndrome metabólico.

4.1 Edad y Sexo

La edad y sexo son dos factores no modificables, de los que tradicionalmente se sabe que están muy relacionados con la morbimortalidad cardiovascular. Por ello, se analizará la muestra atendiendo a ambas variables. En primer lugar, se compararán los grupos de edad obtenidos previamente mediante las gráficas CUSUM. Existe un mayor número de hombres en el grupo de menores de 72 años y mayor número de mujeres en el grupo de 72 o más años. Los ECV son el doble en el grupo de más edad, además, este grupo presenta unas cifras de colesterol total, IMC y tensión arterial diastólica inferiores a los más jóvenes con diferencias estadísticamente significativas. Ambos grupos presentan cifras similares de glucemia plasmática en ayunas, hemoglobina glicosilada, colesterol HDL, ratio colesterol LDL/HDL, triglicéridos, tensión arterial sistólica y perímetro abdominal. Por otra parte,

existen diferencias clínicamente relevantes en cuanto al colesterol LDL con unos casi 10 puntos inferiores de mediana en el grupo de mayor edad, aunque sin diferencias estadísticamente significativas ($p=0,13$).

Tabla 13. Características epidemiológicas de la muestra según los grupos de edad.

	Total N=328	<72 años N=224	≥72 años N=104	p
ECV	67 (20,4%)	35 (15,6%)	32 (30,8%)	0,002
Sexo				<0,001
Mujer	161 (49,1%)	92 (41,1%)	69 (66,3%)	
Hombre	167 (50,9%)	132 (58,9%)	35 (33,7%)	
Glucemia	144 (115-188)	143,5 (115-184)	147 (117-201)	0,20
HbA1c	6,9 (6,2-8,2)	7 (6,2-8,3)	6,9 (6,2-8)	0,39
Colesterol				
Total	216 (186,5-243)	220 (193-250)	202 (172-232)	0,010
HDL	43 (36-52)	43 (36-51)	45 (35-53)	0,73
LDL	129 (104-153)	131 (106-156)	123,5 (95-144)	0,13
Ratio LDL-HDL	2,93 (2,32-3,81)	2,96 (2,35-3,89)	2,84 (2,26-3,52)	0,17
TG	205 (147-283)	207 (153,5-284)	193 (141-281)	0,59
TAS	153 (140-165)	150,5 (140-164)	154,5 (142-168)	0,16
TAD	88 (80-93)	89,5 (81-96)	84 (78-90)	<0,001
IMC	33,7 (30-37,7)	34,15 (30,8-38,4)	32,3 (29,6-35,3)	0,007
PA	110 (101-119)	110 (101-119)	109 (100-118)	0,50

Mediana (rango intercuartil); Frecuencia (%)

Posteriormente, se realizó un análisis similar al previo, pero en este caso estratificando la muestra por sexo, según los puntos de corte obtenidos en las gráficas CUSUM. En primer lugar, en mujeres y en segundo lugar en hombres.

Tabla 14. Características epidemiológicas de la muestra en mujeres según los grupos de edad.

	Total N=161	<79 años N=121	≥79 años N=40	p
ECV	26 (16,1%)	11 (9,1%)	15 (37,5%)	<0,001
Glucemia	142 (115-181)	136 (113-164)	161 (123-193)	0,053
HbA1c	6,7 (6-7,8)	6,7 (5,9-7,75)	7 (6,3-8)	0,31
Colesterol				
Total	224,5 (195,5-254)	226 (196-253)	220 (186-255)	0,81
HDL	48 (41-54)	48 (41-54)	50,5 (43-54)	0,77
LDL	132 (116-160)	133 (116-162)	131 (116-144)	0,41
Ratio LDL-HDL	2,83 (2,29-3,43)	2,85 (2,31-3,6)	2,82 (2,17-3,06)	0,38
TG	178 (132-281)	174 (131,5-267)	189 (132-296)	0,47
TAS	152 (141-163)	152 (140-162)	152 (142-177)	0,60
TAD	88 (80-92)	88 (80-94)	82 (75-90)	0,043
IMC	34,4 (30-38,9)	34,7 (30,7-39,1)	33,05 (28,9-35,65)	0,032
PA	108 (100-119)	108,5 (100-121)	102,5 (99,5-116,5)	0,20

Mediana (rango intercuartil); Frecuencia (%)

Como resultado, se observa que las mujeres mayores de 79 años presentan más del triple de ECV que aquellas más jóvenes. En cuanto a los componentes del SM, las pacientes añosas presentan menores cifras de tensión arterial diastólica y de IMC que aquellas más jóvenes, con diferencias estadísticamente significativas. Ambos grupos han presentado cifras similares de hemoglobina glicosilada, colesterol total, colesterol HDL y LDL, ratio colesterol LDL/HDL, triglicéridos y perímetro abdominal. Por su parte, las pacientes mayores de 72 años poseen cifras glucemia en ayunas casi 10 puntos superiores a las más jóvenes, aunque en este caso sin diferencias estadísticamente significativas (p=0,09).

Entre los hombres, en primer lugar, destaca que el grupo de mayores de 62 años presenta el doble de ECV que el grupo de menores de esta edad. También presentan menores cifras de colesterol total, colesterol LDL, tensión arterial diastólica e IMC, con diferencias estadísticamente significativas. Se encuentran entre ambos grupos de edad cifras similares de glucemia en ayunas, hemoglobina glicosilada, colesterol HDL, ratio colesterol LDL/HDL, triglicéridos, tensión arterial sistólica y perímetro abdominal.

Tabla 15. Variables epidemiológicas de la muestra en hombres según los grupos de edad.

	Total N=161	<62 años N=69	≥62 años N=98	p
ECV	41 (24,6%)	10 (14,5%)	31 (31,6%)	0,011
Glucemia	147 (117-196)	143 (108-199)	149,5 (125-193,5)	0,13
HbA1c	7,1 (6,3-8,6)	6,9 (6,2-8,7)	7,4 (6,5-8,4)	0,33
Colesterol				
Total	205,5 (177-237)	215 (193-251)	197 (163-230)	0,005
HDL	40 (33-48)	40 (33-49)	39,5 (33-48)	0,9
LDL	124 (98,5-149)	136,5 (116,5-155)	113 (92,5-141,5)	0,002
Ratio LDL-HDL	3 (2,36-3,98)	3,65 (2,71-4,35)	2,84(2,251-3,73)	0,003
Triglicéridos	222 (168-288)	236 (168-347)	221 (170,5-269)	0,42
TAS	154 (140-166)	150 (135-160)	155 (142-170)	0,096
TAD	89 (80-94)	90 (82-98)	87 (80-91)	0,016
IMC	33,3 (29,8-36,4)	33,8 (30,4-37,8)	32,15 (29,7-35,05)	0,049
PA	110 (106-118)	113 (107-118)	110 (105-117)	0,39

Mediana (rango intercuartil); Frecuencia (%)

4.2 Metabolismo hidrocarbonado

4.2.1 Glucemia basal

En primer lugar, se analizaron los grupos de riesgo según la glucemia basal en ayunas obtenidos previamente mediante gráficas CUSUM. De este modo, tal como se observa en la tabla 16 los pacientes de alto riesgo (glucemia basal ≥ 142 gr/dl) presentan casi el doble de ECV que aquellos con cifras de glucemia basal inferior a estas cifras. Ambos grupos presentaron datos similares de edad, sexo, colesterol total, IMC y ratio de colesterol LDL/HDL. Sin embargo, presentan diferencias estadísticamente significativas en cuanto al colesterol HDL y LDL con cifras inferiores en el grupo de mayor riesgo; TAS y TAD mayor en los pacientes de alto riesgo; triglicéridos mayores en el grupo de alto riesgo; y perímetro abdominal mayor en este grupo. De forma lógica los pacientes de alto riesgo tienen una mediana superior tanto de glucemia como de hemoglobina glicosilada.

Tabla 16. Características epidemiológicas según los grupos de riesgo de glucemia basal.

	Total N=293	<142 gr/dl N=132	≥142 gr/dl N=161	P
ECV				0,046
No	231 (78,8%)	111 (84,1%)	120 (74,5%)	
Sí	62 (21,2%)	21 (15,9%)	41 (25,5%)	
Edad	66 (58-75)	65 (57,5-74)	66 (58-76)	0,44
Sexo				0,13
Mujer	139 (47,4%)	69 (52,3%)	70 (43,5%)	
Hombre	154 (52,6%)	63 (47,7%)	91 (56,5%)	
Glucemia	144 (115-188)	112,5 (100,5-127,5)	185 (155-223)	<0,001
HbA1c	6,9 (6,2-8,2)	6,2 (5,6-6,6)	7,8 (6,9-9)	<0,001
Colesterol				
Total	216 (186,5-243)	217 (188-251,5)	215,5 (185,5-239)	0,28
HDL	43 (36-52)	47 (38-54)	42 (35-50)	0,009
LDL	129 (104,5-153)	134 (105-161)	126 (104-147)	0,039
Ratio LDL-HDL	2,93 (2,33-3,82)	2,92 (2,36-3,84)	2,94 (2,29-3,72)	0,98
Triglicéridos	205 (147-283)	192 (131-263)	213 (157-294)	0,040
TAS	153 (140-165)	150 (138-160)	158 (144-170)	0,001
TAD	88 (80-93)	85 (80-92)	90 (82-95)	0,002
IMC	33,7 (29,95-37,7)	33,7 (29,8-37,65)	33,7 (30-37,85)	0,99
PA	109 (100-118)	106,5 (98-116,25)	110 (104-121)	0,021

Mediana (rango intercuartil); Frecuencia (%)

4.2.2 Hemoglobina glicosilada

Ambos grupos son comparables en edad, sexo, colesterol total, ratio de colesterol, triglicéridos, IMC y perímetro abdominal. Existen diferencias estadísticamente significativas en el colesterol HDL y LDL con cifras inferiores en los pacientes del alto riesgo, en la TAS y la TAD con cifras mayores en los pacientes de alto riesgo; y lógicamente en la glucemia basal en ayunas y la

hemoglobina glicosilada. Los pacientes de alto riesgo presentaron un mayor número de ECV (18,3% vs 28,2%) con diferencias estadísticamente casi significativas.

Tabla 17. Características epidemiológicas según los grupos de riesgo de hemoglobina glicosilada.

	Total N=250	<7% N=126	≥7% N=124	P
ECV				0,062
No	192 (76,08%)	103 (81,7%)	89 (71,8%)	
Sí	58 (23,2%)	23 (18,3%)	35 (28,2%)	
Edad	66 (58-75)	66 (58-77)	65,5 (58-73)	0,79
Sexo				0,13
Mujer	115 (46%)	64 (50,8%)	51 (41,1%)	
Hombre	135 (54%)	62 (49,2%)	73 (58,9%)	
Glucemia	147 (124-191)	127 (109-145)	185 (150-234)	<0,001
HbA1c	6,9 (6,2-8,2)	6,2 (5,7-6,6)	8,25 (7,5-9,4)	<0,001
Colesterol				
Total	215,5 (186-242)	217 (187-242)	212,5 (182-241)	0,66
HDL	43 (36-51)	45 (37-53)	42 (35-49)	0,017
LDL	129 (104-151)	131 (109-156)	126 (99-144)	0,075
Ratio LDL-HDL	2,917 (2,31-3,81)	2,94 (2,33-3,81)	2,91 (2,28-3,76)	0,93
TG	205 (147-283)	205 (132-269)	207 (161-305)	0,094
TAS	154 (141-167)	151 (140-163)	158,5 (144-172)	0,017
TAD	88 (80-94)	86 (80-92)	89 (81-96,5)	0,049
IMC	33,75 (29,9-37,8)	33,6 (29,8-37,9)	33,9 (30,1-37,8)	0,69
PA	110 (101-119)	110 (100-119)	110 (103-118)	0,67

Mediana (rango intercuartil); Frecuencia (%)

4.3 Metabolismo lipídico

4.3.1 Triglicéridos

Los pacientes con cifras superiores a 185 gr/dl presentaron un mayor número de ECV que aquellos con cifras inferiores. Ambos grupos tienen cifras similares de edad, glucemia basal en ayunas, hemoglobina glicosilada, colesterol LDL, TAS, TAD, IMC y PA. Existen diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos en el sexo, con un mayor número de hombres en el grupo de alto riesgo; en el colesterol total, con unas cifras superiores en el grupo de alto riesgo; en el colesterol HDL, con unas cifras inferiores en el grupo de alto riesgo; en la ratio de colesterol LDL-HDL, con cifras superiores en el grupo de alto riesgo, y lógicamente, en los niveles plasmáticos de triglicéridos con cifras superiores en el grupo de alto riesgo.

Tabla 18. Características epidemiológicas según los grupos de riesgo de triglicéridos.

	Total N=262	<185 gr/dl N=107	≥185 gr/dl N=155	P
ECV				0,040
No	201 (76,7%)	89 (83,2%)	112 (72,3%)	
Sí	61 (23,3%)	18 (16,8%)	43 (27,7%)	
Edad	66 (58-74)	66 (60-77)	65 (57-73)	0,33
Sexo				0,002
Mujer	119 (45,4%)	61 (57%)	58 (37,4%)	
Hombre	143 (54,6%)	46 (43%)	97 (62,6%)	
Glucemia	144 (117-189)	140 (115-178)	146 (118-193)	0,19
HbA1c	6,95 (6,2-8,2)	6,9 (6,3-7,9)	7 (6,2-8,4)	0,72
Colesterol				
Total	216,5 (186,5-243)	205,5 (181-233)	224 (195-254)	0,004
HDL	43 (36-52)	50 (44-54,5)	39 (33-47)	<0,001
LDL	129 (104-153)	129 (103-148)	133,5 (105,5-158,5)	0,16
Ratio LDL-HDL	2,92 (2,31-3,83)	2,45 (2,06-3,08)	3,18 (2,58-4,27)	<0,001
Triglicéridos	205 (147-283)	136 (117-166)	263 (220-343)	<0,001
TAS	153 (140-165)	152 (140-163)	153 (140,5-167,5)	0,69
TAD	88 (80-93)	88 (80-92)	89 (80-94,5)	0,28
IMC	33,7 (29,9-37,5)	33,4 (29,9-38,5)	33,8 (30-37)	0,94
PA	109,5 (101-118)	108 (100-115)	110 (103-119)	0,25

Mediana (rango intercuartil); Frecuencia (%)

4.3.2 Colesterol total

En la tabla 18 se muestran los resultados según los grupos de riesgo, donde llama la atención que el grupo con colesterol total menor a 175 gr/dl presenta un mayor número de ECV que el grupo con cifras superiores. Este grupo está formado por pacientes con una mediana de edad superior, un mayor número de hombres, todas las fracciones del colesterol disminuidas tanto el colesterol HDL, LDL, el total, y la ratio LDL/HDL, así como una mediana de TAD menor; todas ellas con diferencias estadísticamente significativas. No

existen diferencias significativas entre los grupos en la glucemia, hemoglobina glicosilada, tensión arterial diastólica, triglicéridos, índice masa corporal y perímetro abdominal.

Tabla 19. Características epidemiológicas según los grupos de riesgo de colesterol total.

	Total N=276	≥175 gr/dl N=226	<175 gr/dl N=50	p
ECV				0,011
No	214 (77,5%)	182 (80,5%)	32 (64%)	
Sí	62 (22,5%)	44 (19,5%)	18 (36%)	
Edad	65,5 (58-75)	64 (57-72)	70 (63-80)	0,001
Sexo				0,010
Mujer	128 (46,4%)	113 (50%)	15 (30%)	
Hombre	148 (53,6%)	113 (50%)	35 (70%)	
Glucemia	144 (115-188)	143 (111-188)	147,5 (126-188)	0,21
HbA1c	6,9 (6,2-8,1)	6,8 (6,2-8,1)	7,3 (6,3-8,2)	0,28
Colesterol				
Total	216 (186,5-243)	227 (201-253)	158,5 (141-165)	<0,001
HDL	43 (36-52)	45 (38-53)	37 (31-48)	<0,001
LDL	129 (104-153)	135 (119-160)	86 (77-98)	<0,001
Ratio LDL-HDL	2,93 (2,32-3,82)	3,06 (2,44-3,90)	2,34 (1,86-2,92)	<0,001
TG	205 (147,5-283)	205 (152-286,5)	199,5 (142-247)	0,36
TAS	153 (140,5-165)	154 (141-167)	150 (140-163)	0,30
TAD	88 (80-94)	89 (80-95)	87 (76-91)	0,027
IMC	33,7 (29,9-37,5)	33,7 (29,9-37,3)	34,1 (30,2-37,7)	0,62
PA	109 (101-118)	109 (100-118)	110 (106-119)	0,18

Mediana (rango intercuartil); Frecuencia (%)

4.3.3 Colesterol HDL

En mujeres, el grupo con cifras inferiores a 40gr/dl ha presentado más del doble de ECV que el grupo con cifras superiores. Ambos grupos presentaron cifras similares de edad, glucemia, hemoglobina glicosilada,

colesterol total y LDL, tensión arterial sistólica y diastólica e índice de masa corporal.

Se evidencian diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en el colesterol HDL, ratio de colesterol y triglicéridos. Aunque no existieron diferencias estadísticamente significativas el grupo de alto riesgo (HDL < 40 gr/dl) presenta un menor perímetro abdominal que el grupo de bajo riesgo.

Tabla 20. Características epidemiológicas según los grupos de riesgo de colesterol HDL en mujeres.

	Total N=111	≥40 gr/dl N=86	<40 gr/dl N=25	P
ECV				0,013
No	90 (81,1%)	74 (86%)	16 (64%)	
Sí	21 (18,9%)	12 (14%)	9 (36%)	
Edad	68 (61-78)	68 (61-78)	71 (59-77)	0,72
Glucemia	139 (115-172)	138,5 (115-170)	142 (124-179)	0,83
HbA1c* (n=99; 77; 22)	6,8 (6,2-7,8)	6,7 (6,3-7,6)	7,1 (5,6-8,4)	0,93
Colesterol				
Total	227 (196-258)	227 (196-253)	221 (199-271)	0,68
HDL	48 (41-54)	51,5 (47-56)	36 (34-38)	<0,001
LDL	135 (116-160)	133,5 (116-156)	140 (114-176)	0,58
Ratio LDL-HDL	2,83 (2,29-3,43)	2,64 (2,14-3,07)	3,83 (3,17-4,67)	<0,001
Triglicéridos* (n=107; 83; 24)	179 (132-283)	166 (129-224)	305,5 (218-388,5)	<0,001
TAS	151 (141-162)	152 (141-163)	149 (141-158)	0,24
TAD	87 (80-92)	88 (80-91)	86 (78-95,5)	0,66
IMC* (n=101; 79; 22)	34,2 (30-38,5)	34,2 (30-39)	34,15 (29,7-37,6)	0,81
PA* (n=65; 49; 16)	107 (100-118)	108 (100-118)	102,5 (98-115,25)	0,33

*Mediana (rango intercuartil); Frecuencia (%)**

En hombres el punto de corte obtenido mediante las gráficas CUSUM se situó en 34 gr/dl. De este modo, los pacientes con cifras inferiores presentaron más del triple de ECV que aquellos con cifras superiores.

Ambos grupos presentaron cifras similares de edad, glucemia, hemoglobina glicosilada, tensión arteria sistólica y diastólica. Se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en el colesterol total, colesterol HDL y LDL, con cifras inferiores en el grupo de alto riesgo. El cociente LDL/HDL fue más elevado en los pacientes de alto riesgo.

Por otra parte, los pacientes de alto riesgo presentaron un mayor índice de masa corporal y perímetro abdominal que los pacientes de bajo riesgo.

Tabla 21. Características epidemiológicas según los grupos de riesgo de colesterol HDL en hombres.

	Total N=167	≥34 gr/dl N=128	<34 gr/dl N=39	p
ECV				<0,001
No	126 (75,4%)	109 (85,2%)	17 (43,6%)	
Sí	41 (24,6%)	19 (14,8%)	22 (56,4%)	
Edad	64 (55-69)	64 (56-69)	63 (54-72)	0,95
Glucemia* (n=154; 115; 39)	147 (117-196)	146 (115-196)	154 (126-203)	0,35
HbA1c* (n=65; 49; 16)	7,1 (6,3-8,6)	7,1 (6,4-8,3)	7,2 (6,2-8,9)	0,89
Colesterol				
Total	205,5 (177-237)	213 (186-241)	195 (156-224)	0,005
HDL	40 (33-48)	44 (39-50,5)	31 (28-32)	<0,001
LDL	124 (98,5-149)	127 (103-155)	119,5 (89-141)	0,052
Ratio LDL-HDL	3 (2,36-3,98)	2,86 (2,21-3,68)	3,93 (3-4,78)	<0,001
TG* (n=153; 116; 37)	222 (168-288)	205 (151,5-273,5)	243 (200-341)	0,008
TAS* (n=143; 116; 37)	154 (140-166)	153,5 (138-166,5)	155 (144-165)	0,50
TAD (n=143; 116; 37)	89 (80-94)	89 (80-94,5)	87 (80-93)	0,56
IMC* (n=135; 103; 32)	33,3 (29,8-36,4)	32 (29,7-35,4)	35 (32,5-39)	0,002
PA* (n=74; 57; 17)	110 (106-118)	110 (105-117)	115 (109-125)	0,033

Mediana (rango intercuartil); Frecuencia (%)

4.3.4 Colesterol LDL

Los pacientes con cifras superiores a 130 gr/dl han presentado un menor número de ECV que aquellos con cifras inferiores. Existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos: el grupo de LDL mayor o igual a 130 gr/dl está formado por pacientes más jóvenes, con un menor número de hombres que el otro grupo, con cifras mayores en todas las

fracciones del colesterol tanto el colesterol HDL, LDL, total y ratio de colesterol LDL/HDL, así como con una mediana superior de triglicéridos y TAD.

Ambos grupos presentan cifras similares de glucemia en ayunas, hemoglobina glicosilada, TAS, IMC y perímetro abdominal.

Tabla 22. Características epidemiológicas según los grupos de riesgo de colesterol LDL.

	Total N=253	<130 gr/dl N=130	≥130 gr/dl N=123	p
Evento cardiovascular				0,16
No	196 (77,5%)	96 (73,8%)	100 (81,3%)	
Sí	57 (22,5%)	34 (26,2%)	23 (18,7%)	
Edad	65 (58-73)	67 (60-76)	63 (55-71)	0,006
Sexo				0,075
Mujer	109 (43,1%)	49 (37,7%)	60 (48,8%)	
Hombre	144 (56,9%)	81 (62,3%)	63 (51,2%)	
Glucemia	144 (118-188)	147 (123-191)	142 (114-182)	0,072
HbA1c	7 (6,3-8,25)	7,1 (6,5-8,3)	6,6 (6,2-8)	0,064
Colesterol				
Total	217 (189-245)	191,5 (165-210,5)	242 (223-271)	<0,001
HDL	43 (36-51)	41 (35-51)	46 (38-52)	0,025
LDL	129 (104-153)	104,5 (89-119)	153 (140-176)	<0,001
Ratio LDL-HDL	2,93 (2,32-3,82)	2,38 (1,98-2,971)	3,60 (2,91-4,45)	<0,001
Triglicéridos	207 (152-285)	200 (157-257)	222,5 (145-310)	0,073
TAS	153 (140-165,5)	150 (141-165)	154 (140-169)	0,55
TAD	88 (80-93)	87 (80-91)	89 (81-97)	0,026
IMC	33,7 (29,9-37,4)	33,7 (29,9-37,7)	33,4 (29,7-37)	0,35
PA	109 (100-118)	110 (102-119)	107 (100-117)	0,30

Mediana (rango intercuartil); Frecuencia (%)

4.3.5 Ratio Colesterol LDL/HDL

Los pacientes con una ratio de colesterol LDL/HDL $\geq 3,7$ han presentado más del doble de ECV que aquellos con cifras inferiores. Ambos grupos fueron comparables en cifras de glucemia, hemoglobina glicosilada,

TAS, TAS, IMC y perímetro abdominal. Existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en la edad, sexo, colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, ratio de colesterol y triglicéridos. El grupo de alto riesgo está formado por pacientes más jóvenes, con un mayor número de hombres, con cifras mayores de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos; y con cifras inferiores de colesterol HDL.

Tabla 23. Características epidemiológicas según los grupos de riesgo para la ratio LDL/HDL.

	Total N=243	<3,7 N=176	≥3,7 N=67	P
ECV				<0,001
No	187 (77%)	147 (83,5%)	40 (59,7%)	
Sí	56 (23%)	29 (16,5%)	27 (40,3%)	
Edad	65 (58-73)	66 (60-76,5)	62 (54-70)	0,001
Sexo				0,002
Mujer	101 (41,6%)	84 (47,7%)	17 (25,4%)	
Hombre	142 (58,4%)	92 (52,3%)	50 (74,6%)	
Glucemia	144 (118,5-188)	145 (120-185)	143 (111-191)	0,75
HbA1c	7 (6,3-8,3)	7 (6,3-8,1)	7 (5,95-8,8)	0,64
Colesterol				
Total	217 (188-245)	209,5 (184-236)	238 (210-271)	<0,001
HDL	43 (36-51)	47 (40-54)	35 (31-41)	<0,001
LDL	130 (104-153)	121 (95-139,5)	157 (138-186)	<0,001
Ratio LDL-HDL	2,93 (2,32-3,82)	2,58 (2,13-3)	4,45 (3,95-4,88)	<0,001
Triglicéridos	207 (152-285)	189 (137-259)	253 (194-373)	<0,001
TAS	152,5 (140-165,5)	151,5 (140-165)	154,5 (142-167)	0,90
TAD	88 (80-93)	88 (80-91)	89,5 (80-100)	0,18
IMC	33,5 (29,9-37,3)	33,75 (30-37,9)	32 (29,65-35,85)	0,062
PA	109 (101-118)	110 (101-118)	107,5 (100-118)	0,46

Mediana (rango intercuartil); Frecuencia (%)

4.4 Tensión arterial

4.4.1 Tensión arterial sistólica

El grupo de alto riesgo (TAS \geq 167 mmHg) presenta casi el doble de ECV que el grupo de bajo riesgo (TAS $<$ 167 mmHg). Los grupos son comparables para edad, glucemia en ayunas, hemoglobina glicosilada, colesterol total, HDL, LDL y ratio de colesterol e IMC. El grupo de alto riesgo presenta cifras superiores de tensión arterial sistólica, tensión arterial diastólica y perímetro abdominal que el grupo de bajo riesgo con diferencias estadísticamente significativas. Aunque no se ha llegado a la significación estadística, el grupo de alto riesgo presenta un mayor número de hombres que el grupo de bajo riesgo.

Tabla 24. Características epidemiológicas según los grupos de riesgo de tensión arterial sistólica.

	Total N=300	<167 mmHg N=231	≥167 mmHg N=69	p
ECV				0,014
No	240 (80%)	192 (83,1%)	48 (69,6%)	
Sí	60 (20%)	39 (16,9%)	21 (30,4%)	
Edad	66 (59-75)	66 (58-75)	66 (62-78)	0,079
Sexo				0,44
Mujer	147 (49%)	116 (50,2%)	31 (44,9%)	
Hombre	153 (51%)	115 (49,8%)	38 (55,1%)	
Glucemia	144 (115-188)	140,5 (112-185)	161 (133-195)	0,004
HbA1c	6,9 (6,2-8,3)	6,8 (6,2-8,1)	7,3 (6,4-8,6)	0,041
Colesterol				
Total	216 (187,5-243)	213,5 (186-238,5)	227 (194,5-253,5)	0,057
HDL	44 (36-52)	43 (36-52)	44 (36-51)	0,88
LDL	129 (104,5-152,5)	129 (104-152)	132 (107-153)	0,79
Ratio LDL-HDL	2,91 (2,32-3,80)	2,95 (2,29-3,78)	2,76 (2,33-3,82)	0,82
Triglicéridos	205 (145-283)	204 (139-281)	220 (167-300)	0,11
TAS	153 (140-165)	149 (138-157)	180 (170-185)	<0,001
TAD	88 (80-93)	85 (80-91)	90 (89-100)	<0,001
IMC	33,7 (30-37,7)	33,6 (29,9-37,9)	34,4 (31,3-37,5)	0,46
PA	110 (101-119)	109 (100-118)	112 (105-125)	0,064

Mediana (rango intercuartil); Frecuencia (%)

4.4.2 Tensión arterial diastólica

El grupo de alto riesgo (TAD \geq 100 mmHg) presenta un mayor número de ECV que el grupo de bajo riesgo (TAD < 100 mmHg), aunque en este caso sin llegar a la significación estadística, no obstante, la diferencia observada es clínicamente importante. Existen diferencias estadísticamente en los 2 grupos de riesgo para la edad (pacientes más jóvenes en el grupo de alto riesgo), cifras mayores de glucemia basal, hemoglobina glicosilada, colesterol total, colesterol LDL, ratio de colesterol LDL/HDL, TAS, TAD, IMC y perímetro abdominal en el grupo de alto riesgo. Aunque no se ha llegado a la significación

estadística, existen diferencias clínicamente importantes en el sexo, con un mayor número de hombres en el grupo de alto riesgo; en el colesterol HDL, con cifras inferiores en el grupo de alto riesgo; y en los triglicéridos, con cifras superiores en el grupo de alto riesgo.

Tabla 25. Características epidemiológicas según los grupos de riesgo de tensión arterial diastólica.

	Total N=300	<100 mmHg N=260	≥100 mmHg N=40	p
ECV				0,20
No	240 (80%)	211 (81,2%)	29 (72,5%)	
Sí	60 (20%)	49 (18,8%)	11 (27,5%)	
Edad	66 (59-75)	67 (60-76)	60,5 (53-65,5)	0,001
Sexo				0,38
Mujer	147 (49%)	130 (50%)	17 (42,5%)	
Hombre	153 (51%)	130 (50%)	23 (57,5%)	
Glucemia	144 (115-188)	143 (115-185)	165 (128-242)	0,033
HbA1c	6,9 (6,2-8,3)	6,8 (6,2-8)	8,2 (6,6-9,4)	0,004
Colesterol				
Total	216 (187,5-243)	215 (186-241)	233,5 (202-274)	0,006
HDL	44 (36-52)	44 (37-52)	40 (34-50)	0,12
LDL	129 (104,5-152,5)	126 (101-150)	143 (129-161)	0,001
Ratio LDL-HDL	2,91 (2,32-3,80)	2,875 (2,25-3,66)	3,72 (2,72-4,78)	<0,001
Triglicéridos	205 (145-283)	203 (148-281)	220,5 (129-343)	0,42
TAS	153 (140-165)	150 (140-163)	166,5 (155-182,5)	<0,001
TAD	88 (80-93)	86 (80-90)	101 (100-109,5)	<0,001
IMC	33,7 (30-37,7)	33,3 (29,9-37,5)	35,1 (32-41,6)	0,020
PA	110 (101-119)	109 (100-117)	118,5 (109-125)	0,019

Mediana (rango intercuartil); Frecuencia (%)

4.5 Obesidad abdominal

4.5.1 Perímetro abdominal

El punto de corte obtenido mediante las gráficas CUSUM ha sido de 120 cm en mujeres y 107 cm en hombres, los cuales han definido los 2 grupos de riesgo. En mujeres, el grupo de alto riesgo presentó un mayor número de eventos cardiovasculares que el de bajo riesgo (19 vs 14%) aunque sin diferencias estadísticamente significativas. Ambos grupos son comparables en edad, hemoglobina glicosilada, colesterol total, HDL, cociente LDL/HDL e hipertensión arterial. Aunque no se llegó a la significación estadística el grupo de alto riesgo presentó unas cifras mayores de glucemia e inferiores de colesterol LDL y triglicéridos. Lógicamente los pacientes de alto riesgo presentaron un índice de masa corporal y perímetro abdominal mayor que los pacientes de bajo riesgo.

Tabla 26. Características epidemiológicas según los grupos de PA en mujeres.

	Total N=80	<120 cm N=59	≥120 cm N=21	p
ECV				0,55
No	68 (85%)	51 (86%)	17 (81%)	
Sí	12 (15%)	8 (14%)	4 (19%)	
Edad	72,5 (63-79)	73 (64-82)	69 (63-77)	0,21
Glucemia *(n=77;58,19)	158 (117-193)	157 (114-193)	179 (138-265)	0,12
HbA1c *(n=66;47;19)	7 (6,3-8,3)	7,1 (6,3-8,2)	6,9 (6,2-8,7)	0,70
Colesterol				
Total*(n=72;54;18)	227 (195,5-253)	228 (197-257)	205,5 (195-236)	0,35
HDL*(n=65;49;16)	50 (42-55)	51 (42-55)	46,5 (41-54,5)	0,61
LDL*(n=63;48;15)	133 (116-160)	139,5 (118-162)	124 (106-143)	0,054
Ratio LDL-HDL* (n=61;46;15)	2,83 (2,29-3,60)	2,91 (2,29-3,66)	2,69 (2,12-2,86)	0,20
Triglicéridos* (n=67;50;17)	173 (131-263)	177,5 (132-258)	157 (129-263)	0,89
TAS	153 (144-164,5)	152 (142-162)	159 (150-169)	0,098
TAD	88 (80-91)	86 (79-90)	90 (83-98)	0,071
IMC	33,7 (29,7-38,5)	31,6 (29,2-36,1)	39,7 (37,3-46,1)	<0,001
PA	108 (100-119)	101 (96-109)	125 (122-135)	<0,001

Mediana (rango intercuartil); Frecuencia (%)

*(totales; PA<120cm; PA≥120cm)

En hombres, los pacientes de alto riesgo han presentado 5 veces más de ECV que el grupo de bajo riesgo, con diferencias estadísticamente significativas ($p=0,015$). Del mismo modo el grupo de alto riesgo está formado por pacientes con cifras superiores de glucemia, hemoglobina glicosilada, colesterol total, LDL, ratio de colesterol LDL/HDL, triglicéridos, tensión arterial sistólica y diastólica, índice de masa corporal y perímetro abdominal. Por otra parte, este grupo ha presentado cifras inferiores de HDL que el grupo de bajo riesgo. Hay diferencias estadísticamente significativas en la hemoglobina

glicosilada, el colesterol HDL, los triglicéridos, la TAD, el IMC y el perímetro abdominal.

Tabla 27. Características epidemiológicas según los grupos de PA en hombres.

	Total N=74	<107 cm N=23	≥107 cm N=51	p
ECV				
No	58 (78%)	22 (96%)	36 (71%)	
Sí	16 (22%)	1 (4%)	15 (29%)	0,015
Edad	66,5 (62-75)	69 (64-79)	66 (61-74)	0,21
Glucemia	148,5 (123-190)	143 (116-178)	150 (126-191)	0,18
HbA1c *(n=66;21;45)	7,15 (6,5-8,3)	6,8 (6,5-7,4)	7,6 (6,5-8,9)	0,073
Colesterol				
Total*(n=71;23;48)	202 (168-231)	197 (163-234)	206,5 (169-230)	0,98
HDL*(n=70;23;47)	39 (34-49)	43 (38-53)	37 (32-48)	0,039
LDL*(n=68;22;4)	116 (95-145)	110 (95-147)	120,5 (95-143)	0,78
Ratio LDL-HDL* (n=68;22;46)	2,87 (2,29-3,87)	2,78 (2,25-3,53)	2,91 (2,36-4,14)	0,28
Triglicéridos* (n=69;23;46)	222 (156-276)	171 (126-281)	230,5 (184-276)	0,010
TAS	156,5 (142-169)	148 (134-165)	158 (142-170)	0,24
TAD	89 (80-94)	83 (75-87)	90 (84-95)	0,001
IMC	33,15 (29,85-35,9)	29,7 (27,6-30,3)	34,25 (31,9-37,5)	<0,001
PA	110 (106-118)	101 (97-105)	116 (110-124)	<0,001

Mediana (rango intercuartil); Frecuencia (%)

*(totales; PA<107cm; PA≥107cm)

4.5.2 Índice masa corporal

Los pacientes de alto riesgo (IMC ≥34 kg/m²) han presentado un mayor número de eventos cardiovasculares que el grupo de bajo riesgo, aunque sin diferencias estadísticamente significativas. Ambos grupos son comparables en glucemia basal, hemoglobina glicosilada, todos los componentes del

colesterol y los triglicéridos. Existen diferencias entre los 2 grupos en: la edad, con pacientes más jóvenes en el grupo de alto riesgo; el sexo, con un menor número de hombres en el grupo de alto riesgo; la tensión arterial sistólica y diastólica, con unas cifras mayores en el grupo de alto riesgo; y el IMC y perímetro abdominal, con cifras superiores en el grupo de alto riesgo.

Tabla 28. Características epidemiológicas según los grupos de IMC.

	Total N=267	<34 kg/m ² N=140	≥34 kg/m ² N=127	P
ECV				0,11
No	211 (79,0%)	116 (82,9%)	95 (74,8%)	
Sí	56 (21,0%)	24 (17,1%)	32 (25,2%)	
Edad	66 (58-75)	68 (60-78)	64 (57-73)	0,009
Sexo				0,13
Mujer	132 (49,4%)	63 (45%)	69 (54,3%)	
Hombre	135 (50,6%)	77 (55%)	58 (45,7%)	
Glucemia* (n=256;135;121)	146 (117,5-189,5)	145 (116-185)	147 (118-193)	0,41
HbA1c* (n=222;115;107)	7 (6,3-8,3)	6,9 (6,3-7,8)	7,1 (6,2-8,7)	0,40
Colesterol				
Total *(n=242;128;114)	215,5 (186-243)	217 (188-243)	212 (184-243)	0,50
HDL *(n=227;124;103)	44 (36-52)	44,5 (37-53)	43 (35-51)	0,14
LDL *(n=220;118;102)	128,5 (104-152)	129 (105-157)	126,5 (101-151)	0,34
Ratio LDL-HDL *(n=214;117;97)	2,92 (2,32-3,73)	2,92 (2,29-3,9)	2,94 (2,38-3,6)	0,86
Triglicéridos* (n=229;121;108)	205 (147-283)	205 (145-287)	202,5 (151-265)	0,68
TAS * (n=265;139;126)	152 (140-166)	150 (140-165)	155 (142-168)	0,19
TAD * (n=265;139;126)	88 (80-93)	87 (80-90)	90 (80-97)	0,016
IMC	33,7 (30-37,7)	30 (28,7-31)	37,9 (35,3-41,7)	<0,001
PA * (n=152;83,69)	110 (101-119)	103 (97-109)	119 (111-126)	<0,001

Mediana (rango intercuartil); Frecuencia (%)

*(totales; IMC<34 kg/m², IMC≥34 kg/m²)

A modo de resumen en la tabla 29 se muestra la aparición de ECV según los distintos puntos de corte obtenidos mediante gráficas CUSUM.

Tabla 29. Análisis descriptivo de los puntos de corte de los factores de riesgo para la aparición de ECV.

Corte		Total N=328	No ECV N=261	Sí ECV N=67	p
Edad	<72 años	224 (68,3%)	189 (84,4%)	35 (15,6%)	0,002
	≥72 años	104 (31,7%)	72 (69,2%)	32 (30,8%)	
Edad mujeres	<79 años	121 (75,2%)	110 (90,9%)	11 (9,1%)	<0,001
	≥79 años	40 (24,8%)	25 (62,5%)	15 (37,5%)	
Edad hombres	<62 años	69 (41,3%)	59 (85,5%)	10 (14,5%)	0,011
	≥62 años	98 (59,7%)	67 (68,4%)	31 (31,6%)	
Glucemia basal	<142 gr/dl	132 (45,1%)	111 (84,1%)	21 (15,9%)	0,046
	≥142 gr/dl	161 (54,9%)	120 (74,5%)	41 (25,5%)	
HbA1c	<7%	126 (50,4%)	103 (81,7%)	23 (18,3%)	0,062
	≥7%	124 (49,6%)	89 (71,8%)	35 (28,2%)	
Colesterol total	≥175 gr/dl	226 (81,9%)	182 (80,5%)	44 (19,5%)	0,011
	<175 gr/dl	50 (18,1%)	32 (64%)	18 (36%)	
Colesterol HDL mujeres	≥40 gr/dl	161 (62,4%)	139 (86,3%)	22 (13,7%)	<0,001
	<40 gr/dl	97 (37,6%)	60 (61,9%)	37 (38,1%)	
Colesterol HDL hombres	≥35 gr/dl	126 (75,4%)	109 (86,51%)	17 (14,49%)	<0,001
	<35 gr/dl	41 (24,6%)	19 (46,34%)	22 (53,66%)	
Colesterol LDL	<130 gr/dl	130 (51,4%)	96 (73,8%)	34 (26,2%)	0,16
	≥130 gr/dl	123 (48,6%)	100 (81,3%)	23 (19,7%)	
Ratio LDL-HDL	<3,7	176 (72,4%)	147 (83,5%)	29 (16,5%)	<0,001
	≥3,7	67 (27,6%)	40 (59,7%)	27 (40,3%)	
Triglicéridos	<185 gr/dl	107 (40,8%)	89 (83,2%)	18 (16,8%)	0,040
	≥185 gr/dl	155 (59,2%)	112 (72,3%)	43 (27,7%)	
TA sistólica	<167 mmHg	231 (77%)	192 (83,1%)	39 (16,9%)	0,014
	≥167 mmHg	69 (23%)	48 (69,6%)	21 (30,4%)	
TA diastólica	<100 mmHg	260 (86,7%)	211 (81,2%)	49 (18,8%)	0,20
	≥100 mmHg	40 (13,3%)	29 (72,5%)	11 (27,5%)	
IMC	<34 kg/m ²	140 (52,4%)	116 (82,9%)	24 (17,1%)	0,11
	≥34 kg/m ²	127 (47,6%)	95 (74,8%)	32 (25,2%)	
P. abdominal mujeres	<120 cm	68 (85%)	51 (86%)	8 (14%)	0,55
	≥120 cm	12 (15%)	17 (81%)	4 (19%)	
P. abdominal hombres	<120 cm	58 (78%)	22 (37,93%)	1 (6,25%)	0,015
	≥120 cm	16 (22%)	36 (62,07%)	15 (93,75%)	

Frecuencias (%)

5. Análisis multivariante

El síndrome metabólico es un complejo multifactorial con una gran relación entre los diversos factores de riesgo en cuanto a información compartida, por lo que cobra especial importancia el estudio estadístico multivariante que muestra la relación independiente de cada uno de ellos con la aparición de ECV. Tal como se observa en la siguiente regresión logística, existen una serie de factores de riesgo independiente para ECV.

Tabla 30. Regresión logística de los factores de riesgo cardiovascular.

Factor y punto de corte	P	Odds ratio	IC 95% Odds ratio	
			Inferior	Superior
Edad (72)	<0,001	13,793	3,217	59,131
HbA1c (7)	0,031	3,894	1,130	13,427
LDL (130)	0,006	0,102	0,020	0,526
Ratio colesterol (3,7)	0,001	22,163	3,862	127,198
TAD (100)	0,045	4,477	1,033	19,412
IMC (34)	0,022	4,365	1,235	15,421

Los Odds Ratios señalan la intensidad de la asociación entre factor de riesgo y enfermedad. De este modo, los pacientes mayores de 72 años presentaron un riesgo unas 13 veces mayor de presentar un ECV que los más jóvenes. La hemoglobina glicosilada por su parte aumentó el riesgo unas 4

veces en los pacientes con cifras superiores al 7%. El colesterol LDL por su parte presentó, tal como se comentó en el apartado previo, un comportamiento contrario al esperado con un mayor riesgo cardiovascular en el grupo de bajas cifras, en este caso con un bajo odds ratio. El cociente de colesterol LDL/HDL por su parte es el factor que se relaciona con mayor intensidad con la aparición de ECV, ya que podría aumentar el riesgo unas 22 veces. El grupo de alto riesgo según la TAD presentó más de 4 veces riesgo cardiovascular que aquellos pacientes con cifras inferiores. Y finalmente los pacientes con IMC superior a 34 kg/m² presentaron 4 veces más ECV que el grupo con cifras inferiores.

Las variables estadísticamente no significativas son la glucemia en ayunas, el colesterol total, el colesterol HDL, la tensión arterial sistólica y el perímetro abdominal.

Discusión

La incidencia del síndrome metabólico está aumentando de forma alarmante en nuestro medio y se asocia a un aumento en la incidencia de eventos cardiovasculares, que son la primera causa de muerte en nuestro país²⁷.

La provincia de Castellón se encuentra localizada en el norte de la Comunidad Valenciana, en la región este de la Península Ibérica. Según los datos disponibles muestra una prevalencia de ECV similar a otras áreas europeas mediterráneas⁴³.

1. Análisis descriptivo

Las características epidemiológicas de la muestra utilizada para el presente estudio son comparables a las publicadas en la literatura científica. De este modo, la mediana de edad es de 66 años (rango 27-95 años), similar a las publicadas en nuestro ámbito por Babio⁷⁸, Fernandez Ruiz⁷⁹ y Gimeno⁸⁰. Otros trabajos españoles con un mayor número de casos como el estudio DARIOS⁴⁴ y el di@betes study⁴⁵ muestran medias de edad alrededor de 55 años y el estudio ENRICA una media ligeramente inferior¹⁶.

En la distribución por sexo de nuestra muestra no existen diferencias estadísticamente significativas, con una proporción similar de hombres y de

mujeres (52% y 48% respectivamente), coincidiendo con la mayor parte de los trabajos tanto españoles^{79,81} como a nivel mundial⁴¹.

La distribución por sexos de los diversos componentes del síndrome metabólico es similar a la presentada en el estudio ENRICA⁴⁶, con unas cifras analíticas similares a las presentadas en el estudio Darios⁸¹.

En nuestra serie la incidencia de enfermedad coronaria es del 20%, cifras similares a las presentadas por Alexander y cols.⁸² en un estudio poblacional que incluyó únicamente a mayores de 50 años de Estados Unidos; y por Chei y cols.⁸³ que presentaron un trabajo de más de 27.000 japoneses de mediana edad, en el cual obtuvieron una prevalencia del 20% de enfermedad coronaria. La incidencia de accidentes cerebrovasculares de nuestra serie (9,5%) muestra datos inferiores a los descritos por Chei y cols.⁸³ en el trabajo comentado previamente con un 19% de accidentes cerebrovasculares empleando los criterios de la ATP III. Y superiores a los descritos (5%) por Sanchez-Iñigo y cols.⁸⁴ en un trabajo de más de 5000 pacientes de la clínica universitaria de Navarra.

Alzamora y cols. describieron una incidencia de enfermedad arterial periférica en pacientes con síndrome metabólico de 7,5% similar a las cifras obtenidas en nuestro trabajo (7,3%)⁸⁵.

La mediana de seguimiento de estos pacientes ha sido de unos 8 años (97 meses con un rango de 49 a 101 meses), esta cifra es muy variable en los diversos trabajos tal como se observa en el metaanálisis publicado por

Mottillo en el año 2010 donde se incluyeron trabajos con un seguimiento de 3 a 20 años³.

2. Análisis de los diversos componentes del síndrome metabólico

En este apartado se comparará la aplicación de las gráficas CUSUM con los métodos estadísticos clásicos para el estudio de la relación entre los diversos componentes del síndrome metabólico y la aparición de eventos cardiovasculares. Las gráficas CUSUM son un excelente método para analizar variables cuantitativas, ya que nos permiten analizar en cada momento la situación de un proceso, evidenciando sutiles diferencias en las tendencias que no se observan mediante otros métodos.

Para facilitar la comprensión este apartado se ha dividido en subapartados atendiendo a los diversos componentes del síndrome metabólico y otras variables que influyen en la morbimortalidad cardiovascular, como la edad, el sexo, etc.

2.1 Edad

En el presente trabajo existe una clara correlación entre la edad y la probabilidad de padecer un evento cardiovascular (gráfico 3) con un aumento del riesgo desde los 72 años. En el análisis por sexos, en las mujeres el

aumento del riesgo se presenta de forma más tardía, alrededor de los 79 años (gráfico 4) y en los hombres de forma más temprana alrededor de los 62 años (gráfico 5).

En la literatura esta relación se encuentra ampliamente estudiada, de este modo tanto las escalas clásicas de riesgo cardiovascular como la escala Framingham⁸⁶⁻⁸⁸ y las distintas modificaciones de la misma para la población europea (SCORE⁸⁹) y para nuestro país (REGICOR⁹⁰), dividen a los pacientes por grupos de edad y sexo. Mientras que esta división se realiza de forma arbitraria en grupos de 10 años, el arte de las gráficas CUSUM se basa en cuantificar el riesgo real, creando grupos de riesgo individualizados, de forma que nos mostraría mejor como poder actuar en cada momento que hacerlo según grupos arbitrarios. Así se demuestra en las tablas 13, 14 y 15, donde en la población global los pacientes mayores de 72 años han presentado el doble de ECV que aquellos más jóvenes. En mujeres, las mayores de 79 años presentan más del triple de ECV que aquellas más jóvenes. Y en hombres, los mayores de 62 años presentan el doble de ECV que el grupo de menores de esta edad.

2.2 Metabolismo hidrocarbonado

2.2.1 Glucemia basal alterada

La diabetes mellitus es un factor de riesgo cardiovascular ampliamente demostrado, se calcula que podría aumentar el riesgo de padecer un ECV entre 2 y 4 veces⁹¹. La medición puntual de la glucemia basal en ayunas se trata de una de las pruebas analíticas más empleadas en la actualidad en una consulta de atención primaria, mediante la cual se puede identificar tanto a pacientes diabéticos (glucemia ≥ 126 gr/dl en 2 muestras o más) como a pacientes con intolerancia a la glucosa (glucemia ≥ 100 -125 gr/dl).

En nuestro trabajo existe una relación directa entre los niveles de glucemia y la aparición de eventos cardiovasculares (gráfico 6). De este modo, los pacientes con unos niveles de glucemia en ayunas inferiores a 110 gr/dl presentan una menor probabilidad de padecer eventos cardiovasculares que aquellos con cifras superiores a esta. No obstante, el riesgo aumenta de forma más marcada en los pacientes con cifras de glucemia basal en ayunas superiores a 142 gr/dl.

En la literatura existe controversia sobre si el punto en que aumenta el riesgo cardiovascular debería establecerse en 100 gr/dl. Así lo recomiendan diversos trabajos como el de McNeill y cols.⁹² en un estudio de 12.000 pacientes donde demostraron que existe un aumento de 1,5 a 2 veces en el

riesgo cardiovascular en estos casos⁹¹, y las nuevas guías clínicas de la asociación americana de diabetes, así como los criterios del JIS²¹ (empleados en el presente trabajo). Sin embargo, existen múltiples detractores al descenso de esta cifra de 110gr/dl a 100gr/dl, entre ellos la OMS, los cuales argumentan que este descenso no se ve reflejado en un aumento del riesgo cardiovascular, tal como se observa en nuestro trabajo²⁹.

El punto de glucemia de 142gr/dl obtenido en nuestro trabajo realmente corresponde al diagnóstico de diabetes. Es decir, los pacientes con intolerancia a la glucemia presentan un riesgo cardiovascular superior a la población general, pero son los diabéticos (cifras superiores a 142 gr/dl) aquellos que presentan un riesgo muy superior, y es sobre estos, en los que deberíamos emplear medidas de tratamiento de forma más enérgica.

No obstante, tal como se desarrollará en el siguiente punto, la cifra de glucemia basal se trata de una estimación puntual de la alteración en el metabolismo hidrocarbonado, siendo de mayor importancia para el seguimiento y control de la enfermedad la determinación de la hemoglobina glicosilada.

2.2.2 Hemoglobina glicosilada

El control de las complicaciones de la diabetes a largo plazo se basa en el control de la hemoglobina glicosilada. Existen múltiples trabajos y guías clínicas⁹³ que recomiendan mantener las cifras de esta por debajo del 7% con

el objetivo de disminuir el riesgo cardiovascular en estos pacientes. Por otra parte, diversos autores plantean el empleo de un tratamiento intensivo, marcando como objetivo la disminución de la hemoglobina glicosilada a cifras inferiores a 6,5% o incluso menores. Sin embargo, hasta el momento los diversos trabajos no han demostrado ventajas significativas frente al objetivo del 7%.

En nuestro trabajo, tal como se observa en el gráfico 7, el punto de corte en el cual aumenta de forma significativa la aparición de ECV coincide con el 7%. De este modo, si aplicamos este punto de corte a nuestra serie, los pacientes con cifras superiores al 7% de hemoglobina glicosilada presentan ECV con mayor frecuencia que aquellos con cifras inferiores, con diferencias casi estadísticamente significativas ($p=0,06$).

2.3 Metabolismo lipídico

2.3.1 Triglicéridos

La relación entre el aumento de triglicéridos y el riesgo cardiovascular es un tema controvertido. Diversos trabajos no lo contemplan como un factor independiente de patología cardiovascular, así, no está incluido en las tablas usadas para el cálculo del riesgo como el SCORE o REGICOR en nuestro país^{94,95}. Andersson y cols.⁹⁵ en un trabajo que incluyó a más de 3.500 pacientes con un seguimiento de 20 años demostraron la relación entre los

niveles bajos de colesterol HDL y los altos de LDL con el riesgo cardiovascular, pero no lograron establecer los niveles altos de triglicéridos como factor de riesgo independiente, y su papel estaría ligado a su relación con el colesterol.

Por otro lado, otros autores sí que reconocen la relación independiente de los triglicéridos con el riesgo cardiovascular. Hokason⁹⁶ en un metaanálisis de más de 46.000 pacientes identificó a los triglicéridos como un factor de riesgo cardiovascular. La cifra de 150 gr/dl se ha descrito como el punto de corte en el cual aumenta el riesgo cardiovascular. No obstante, esta relación resulta potenciada por los niveles elevados de colesterol LDL o bajos de colesterol HDL⁹⁵⁻⁹⁸.

Esta controvertida relación en nuestro trabajo se dibujó como una gráfica muy oscilante con cambio de tendencia a nivel de 185 mg/dl (gráfico 8). Coincidiendo con nuestros resultados existen diversas guías clínicas, como la de la sociedad americana, que recomienda unas cifras de 150-200 mg/dl para la prevención primaria de eventos cardiovasculares⁹⁷. No obstante, tal como comentamos previamente al incluir otros posibles factores de confusión como el colesterol HDL y LDL, el efecto calculado del tratamiento de los triglicéridos sobre el riesgo cardiovascular o el número de eventos cardiovasculares podría quedar atenuado⁹⁴.

2.3.2 Colesterol HDL

Se ha demostrado que las cifras elevadas de esta fracción del colesterol ejercen un efecto protector para el riesgo cardiovascular^{95,97,98}. Este factor de riesgo se suele estadificar por sexos. Las guías de la sociedad americana para el manejo de dislipemias⁹⁷ recomiendan como objetivo de tratamiento mantener el colesterol HDL por encima de 40 mg/dl en hombres, del mismo modo esta recomendación aparece también en las guías españolas^{94,98}. En nuestro país las cifras basales de esta fracción se sitúan por encima de la media, por lo que diversos trabajos españoles^{94,98} recomiendan cifras de 45 gr/dl.

En la literatura se ha demostrado que las mujeres con cifras de colesterol HDL inferiores a 45 gr/dl aumenta la posibilidad de evento cardiovascular. No obstante, el punto de corte a 50 gr/dl se estableció a tenor de los resultados expuestos por Grundy²⁰ y se ha mantenido posteriormente como criterio diagnóstico de síndrome metabólico.

En nuestro trabajo los puntos de corte en los cuales se dispara la incidencia de ECV se establecieron por debajo de los marcados en la literatura. De este modo, el análisis univariante demostró que las mujeres con cifras de colesterol HDL inferiores a 40 gr/dl presentan más del doble de ECV que aquellas con cifras superiores (38,1% vs 13,7%). En hombres el punto de corte se situó en 35 gr/dl con un aumento del riesgo de más del triple (53,66% vs 14,49%). Tal vez estos puntos de corte tan bajos se deban a que la mediana de

colesterol HDL en nuestra muestra fue también más baja de la esperada, 43 gr/dl en global (48 gr/dl en mujeres y 40 gr/dl en hombres).

Con lo cual atendiendo a los resultados obtenidos podemos afirmar que los pacientes con criterios diagnósticos de SM en nuestra área presentan un alto riesgo de ECV, siendo este riesgo mucho más marcado en mujeres con HDL menor de 40 gr/dl y en hombres con menos de 34 gr/dl, considerando a este subgrupo de pacientes como de muy alto riesgo.

2.3.3 Colesterol LDL

Pese a que en la actualidad no se incluye dentro de los criterios diagnósticos de SM en ninguna de las diversas clasificaciones, resulta de interés el análisis de la relación del colesterol LDL con los eventos cardiovasculares, ya que el aumento aislado de colesterol LDL sí que se ha relacionado con la aparición de eventos cardiovasculares por lo que en el presente trabajo se analizó su relación en nuestro ámbito.

En nuestra serie (gráfico 11) de forma paradójica los pacientes con cifras inferiores a 130 gr/dl presentan una mayor probabilidad de presentar eventos cardiovasculares que aquellos con cifras mayores. Del mismo modo, cuando empleamos el análisis univariante según estos grupos, vemos que de forma incongruente los pacientes con niveles bajos de colesterol LDL presentaron más ECV. Esto se deberá en primer lugar a que los grupos de riesgo para la edad y el sexo no son comparables en pacientes más añosos, y

en segundo lugar, existe un mayor número de hombres en el grupo de colesterol LDL (<130 gr/dl), tal como se observa en la tabla 21. Podría parecer que en nuestra muestra la medición del colesterol LDL no se realizó en el momento “adecuado”, puesto que los pacientes con niveles bajos de LDL presentaron más ECV, pero lo que probablemente haya ocurrido es que estos pacientes fueron tratados de forma más enérgica tras la aparición del ECV y la toma de la muestra fue posterior al mismo.

Del mismo modo, parece ser que la diabetes posee un efecto superior al colesterol LDL como precursor de eventos cardiovasculares, tal como muestran los resultados de Cowie y cols⁹⁹.

En la literatura existe gran controversia sobre cuál es la cifra recomendable de colesterol LDL para disminuir la incidencia de ECV. De este modo, en general se recomiendan cifras menores de 130 mg/dl en pacientes de alto riesgo. No obstante en pacientes de muy alto riesgo, como los pacientes incluidos en el presente trabajo, se recomiendan cifras inferiores, desde los 100 mg/dl de la sociedad española de arteriosclerosis⁹⁸ a los 70 mg/dl de la sociedad europea de cardiología en sus guías del 2016⁹⁷ y la American Diabetes Association en sus guías de 2018¹⁰⁰.

2.3.4 Ratio de colesterol LDL/HDL

El cociente entre el colesterol LDL y HDL se describió a finales de los años setenta en el famoso estudio Framingham⁸⁶ con el objetivo de evaluar el riesgo cardiovascular, otorgándole a este cociente una mayor importancia que la determinación aislada de las dos fracciones de colesterol^{87,101,102}. No obstante, el uso de este cociente no se ha generalizado en la comunidad médica, empleando de forma sistemática la determinación del colesterol LDL y HDL de forma individual.

En la actualidad han aparecido diversos estudios¹⁰³⁻¹⁰⁶ que, coincidiendo con los resultados de nuestro trabajo, han demostrado que la elevación de este cociente se relaciona con la formación de placa de ateroma tanto a nivel coronario como periférico, lo que conlleva un aumento en el riesgo cardiovascular.

Dado el poco uso en la actualidad de este cociente en la práctica habitual, las diversas sociedades científicas no han establecido puntos de corte para esta variable a partir del cual se considere este cociente como elevado. Manninen y cols.¹⁰² en un trabajo finlandés que incluyó a 4.081 pacientes demostraron que los pacientes con un cociente superior a 5 presentaban un mayor riesgo de tener un ECV que aquellos con cifras inferiores. Por su parte, Nicholls y cols.¹⁰⁶ demostraron que los pacientes con cifras superiores a 2 en este cociente presentaban progresión de la placa de ateroma frente a los pacientes con un cociente menor o igual a 2, que

presentaron regresión de la placa de ateroma. En nuestro trabajo el punto de corte obtenido mediante gráficas CUSUM ha sido de 3,7 que se sitúa entre estas dos medidas publicadas previamente (gráfico 12).

2.4 Hipertensión arterial

Clásicamente se ha considerado como hipertensión arterial la presencia de cifras iguales o superiores a 140/90 mmHg. En estudios recientes se ha demostrado que el objetivo de control de la HTA dependerá del tipo de pacientes y del riesgo cardiovascular asociado. Así, las distintas guías clínicas^{107,108} recomiendan en pacientes de alto riesgo cardiovascular el objetivo de mantener las cifras por debajo de 130/85 mmHg. Existe controversia en cuanto al tratamiento intensivo de la HTA para la prevención de ECV, por una parte Lewington y cols.¹⁰⁹ publicaron un metaanálisis incluyendo a 1 millón de pacientes hipertensos y llegando a la conclusión que a partir de cifras de 110/75 mmHg, el aumento de 20 mmHg de TAS o de 10 mmHg de TAD condicionaba el aumento del doble de riesgo cardiovascular. Por otro lado, en pacientes diabéticos, como la mayor parte de los casos incluidos en nuestra serie, el tratamiento intensivo no ha mostrado mejores resultados que el tratamiento habitual¹¹⁰.

En nuestro trabajo, tal como se muestra en los gráficos 13 y 14, el punto en el cual aumenta significativamente la aparición de ECV en la TAS se

sitúa en 167 mmHg y en 100 mmHg para la TAD. Este punto de corte no quiere decir que los pacientes con cifras inferiores no presenten riesgo, sino que este riesgo aumenta de forma exponencial a partir de esta cifra.

2.5 Obesidad abdominal

La obesidad abdominal es uno de los componentes fundamentales del SM por su estrecha relación con la resistencia a la insulina a nivel periférico. Dado que su medida no se puede realizar de forma directa de forma rutinaria, se emplean indicadores secundarios como son el perímetro abdominal y el índice de masa corporal, debido a la sencillez de su toma.

2.5.1 Perímetro abdominal

El perímetro abdominal se trata de un método indirecto para cuantificar la obesidad abdominal. Tal como se expuso previamente (tabla 2) en el apartado de introducción los puntos de corte para determinar si este está aumentado están influenciados por la etnia y la zona de residencia; asimismo, existen claras diferencias por sexo. En Europa se establecen unas cifras de perímetro abdominal aumentado cuando estas son igual o superiores a 94 cm en hombres y 80 cm en mujeres según los criterios de la IDF²² y JIS²¹; e igual o mayores de 102 cm en hombres y 88 cm en mujeres según los criterios de la AHA/NHLBI²⁰ como cifras de referencia. Sin embargo, en la zona

mediterránea debido a nuestro distinto estilo de vida diversos autores aplicando técnicas estadísticas clásicas recomiendan que estas cifras deberían ajustarse¹¹¹.

En el presente trabajo las gráficas CUSUM (gráfico 15 y 16) han demostrado que el PA aumentado se correlaciona con el aumento de incidencia de ECV. Sin embargo, únicamente se pudo alcanzar la significación estadística en hombres, de forma que, aquellos con perímetro abdominal superior a 107 cm presentan un aumento considerable del riesgo de padecer un ECV. No obstante, cabe destacar que el grupo de alto riesgo además de tener un mayor perímetro abdominal posee unas cifras superiores de todos los factores de riesgo cardiovascular estudiados (glucemia, hemoglobina glicosilada, colesterol total, LDL y ratio LDL/HDL, triglicéridos, TAS, TAD aumentados y colesterol HDL disminuido) que el grupo de bajo riesgo según el PA por lo que estas diferencias tal vez puedan ser debidas al mayor riesgo cardiovascular que al propio perímetro abdominal aumentado.

En mujeres, aunque el grupo de alto riesgo presenta un mayor número de ECV las diferencias no son estadísticamente significativas, tal vez debido a que en nuestro trabajo esta variable únicamente pudo ser registrada en menos de la mitad de los casos incluidos en el estudio (80 mujeres de las 161 incluidas). Del mismo modo, hay que recordar que la mediana de perímetro abdominal en mujeres en nuestra serie fue de 108 cm muy por encima de la cifra de 88 cm que se considera como criterio diagnóstico de SM en nuestra

área. Es decir, toda la serie presenta un alto riesgo de ECV, siendo este superior en las pacientes con PA \geq 120 cm.

2.5.2 Índice de masa corporal

En la literatura no existe clara evidencia de la relación entre el IMC y la aparición de ECV. Flegal y cols.¹⁸ presentaron un trabajo en el cual no se evidenció un aumento del riesgo cardiovascular en los pacientes con obesidad grado I. Tal como se comentó en el apartado de introducción, en la actualidad se discute la utilidad real del IMC como factor indirecto de la obesidad abdominal, ya que otros índices como el perímetro abdominal se han relacionado de forma más directa con esta^{18,19}.

En nuestra serie, observando los resultados del gráfico 17 y coincidiendo con los resultados presentados en la literatura, el IMC no es un buen indicador de riesgo cardiovascular, ya que los pacientes con obesidad grado II presentan un riesgo menor que los pacientes grado I (descenso del riesgo de ECV entre 35 y 40 Kg/m²).

En resumen, las gráficas CUSUM consiguen crear unos puntos de corte para el estudio de los diversos componentes del síndrome metabólico a partir de los cuales se dispara el riesgo cardiovascular, con una capacidad más cercana a la realidad que los métodos estadísticos tradicionales.

3. Análisis multivariante

El SM es una conjunción de diversos factores de riesgo cardiovascular que se potencian entre ellos multiplicando el riesgo cardiovascular de forma más elevada de lo que harían estos factores de forma aislada. Por este motivo y dado que todos los factores están íntimamente relacionados es difícil obtener diferencias estadísticamente significativas en todos ellos.

Los factores independientes de riesgo cardiovascular identificados en este trabajo son (tabla 28): edad, hemoglobina glicosilada, colesterol LDL, la ratio de colesterol LDL/HDL, la tensión arterial diastólica y el índice de masa corporal.

Los factores que se relacionan con mayor intensidad en nuestra población con la aparición de ECV son la edad y la ratio de colesterol, esta última con una intensidad de asociación alrededor de 5 veces mayor que la hemoglobina glicosilada, la TAD y el IMC, y 2 veces mayor que la edad.

La edad, factor de riesgo no modificable, no es susceptible de actuación, pero la ratio de colesterol LDL/HDL sí se puede modificar promoviendo estilos de vida saludables como con medidas farmacológicas que aumenten el colesterol HDL y disminuyan el colesterol LDL.

El cociente de colesterol LDL/HDL es una medida del riesgo cardiovascular empleada antiguamente que ha caído en desuso. No obstante,

a tenor de los resultados empleados en nuestro trabajo debería tenerse en cuenta para elaborar el riesgo cardiovascular en estos pacientes.

4. Infradiagnóstico del SM

En la actualidad tanto la obesidad como el SM se han convertido en un problema de salud pública con una incidencia que no para de aumentar. En España la prevalencia de SM se sitúa entre el 12-42% según diversos trabajos^{44,45,55}. En nuestro trabajo existe un importantísimo infradiagnóstico, ya que, aun estando presentes y registrados los elementos para su diagnóstico, solamente en el 0,1% de la población mayor de 25 años del área estudiada encontramos el diagnóstico de SM. La prevalencia del SM en nuestro trabajo del 5% (328 casos) se ha obtenido precisamente “elaborando” este diagnóstico para nuestro trabajo en base a los datos registrados.

Las causas de este infradiagnóstico pueden ser variadas, entre ellas, la dificultad de codificación en el programa informático Abucasis®. Es habitual en la práctica diaria no localizar el código de la CIE-9 y que un mismo diagnóstico tenga varios códigos asignados por la “debilidad” del buscador con discrepancias entre el léxico clínico y la nomenclatura oficial.

Los médicos de atención primaria con un escaso tiempo para la realización de las consultas (5-6 minutos por paciente), las múltiples

demandas de cada usuario, muchas administrativas, los déficits de formación con continuas actualizaciones que dificultan su aprendizaje, así como la poca adecuación de las clasificaciones internacionales de enfermedades a la atención primaria, tienen muchos problemas para la codificación de cada dolencia. Todo ello enlentece la consulta habitual, dónde el médico realiza múltiples funciones además del acto médico.

Por otra parte, en nuestro ámbito, existe una corriente de desinformación sobre la entidad del síndrome metabólico; de modo que algunos profesionales no consideran la conjunción de factores de riesgo cardiovascular como un factor determinante en el aumento del riesgo cardiovascular y prefieren tratarlos uno a uno y no de forma conjunta¹¹², con lo que se obvia la codificación de estos pacientes como síndrome metabólico.

Entre las posibles soluciones a esta alta tasa de infradiagnóstico podría introducirse en el programa informático alguna rutina automática de alerta cuando la presencia de los diversos componentes esté presente, de modo que su codificación fuera más rápida e intuitiva. Otros aspectos claves para disminuir el infradiagnóstico sería fomentar el estudio en nuestro ámbito de la entidad síndrome metabólico con la creación de cursos de formación para los distintos profesionales sanitarios que tratan con estos pacientes.

5. Limitaciones del trabajo

Las principales limitaciones del trabajo están relacionadas en primer lugar con la falta registros de medición de algunos componentes del SM y de la propia entidad de SM, lo que nos ha llevado a tener que reelaborar diagnósticos o a obtener prevalencias de algunos factores de riesgo no acordes con la literatura en nuestro medio.

Las cifras analíticas de los diversos componentes se registraron con las cifras máximas registradas, para de este modo evitar el posible sesgo causado por la posible disminución de estas debidas al tratamiento farmacológico.

Además, hubiera sido de gran interés comparar esta muestra con otra de similares características clínicas y epidemiológicas de pacientes sin criterios diagnósticos de síndrome metabólico, para poder evidenciar el aumento del riesgo cardiovascular en los pacientes con síndrome metabólico en nuestra área y constatar que la reunión de estos factores de riesgo cardiovascular en un sujeto al que se diagnostica de SM provoca un mayor riesgo cardiovascular que su presencia de forma aislada.

La cantidad de información analizada ha sido amplia y es la única existente, pero la importante tasa de infradiagnóstico del síndrome metabólico en nuestro trabajo podría provocar ciertos cambios en la tendencia de los resultados del estudio, ya que en nuestra área la prevalencia de SM debería ser muy superior a la recogida en el estudio. De este modo, es

probable que no se incluyeran a numerosos pacientes que, en principio y atendiendo al diseño del trabajo, deberían haberse analizado.

Pese a las importantes limitaciones descritas y el escaso número de pacientes analizados, los resultados obtenidos con las gráficas CUSUM en este trabajo son similares a los de otros trabajos poblacionales con un elevadísimo número de casos incluidos y de las guías clínicas, y han resultado de utilidad porque hemos podido determinar, basado en el riesgo real, en qué momento de cada factor de riesgo, los ECV empezarían a ser más preocupantes (cambio de la tendencia) y ello señalaría la directriz para realizar las actuaciones médico-terapéuticas más enérgicas que lograsen retrasar ese cambio de tendencia.

Las gráficas CUSUM podrían emplearse en un futuro con este objetivo en muestras más amplias, como la provincia de Castellón o en la población española, empleando bases de datos poblacionales como las utilizadas en los estudios con un mayor número de casos como el DARIOS o el di@betes study para de este modo detectar puntos de alerta cardiovascular individualizados para nuestro país y ofrecer un tratamiento más adecuado.

6. Resumen gráficas CUSUM

Gráfico 3. Curva CUSUM: ECV según la edad.

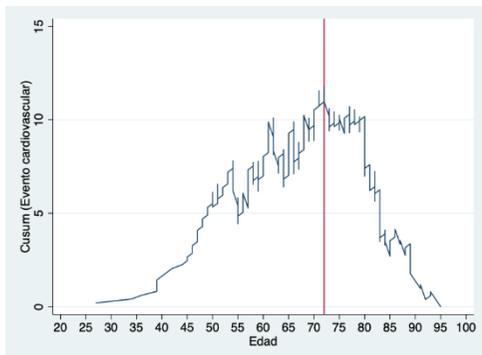


Gráfico 4. Curva CUSUM: ECV según la edad en mujeres.

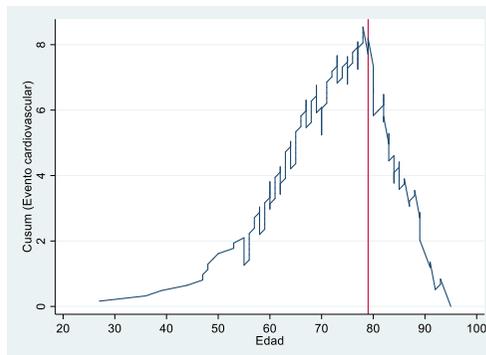


Gráfico 5. Curva CUSUM: ECV según la edad en hombres.

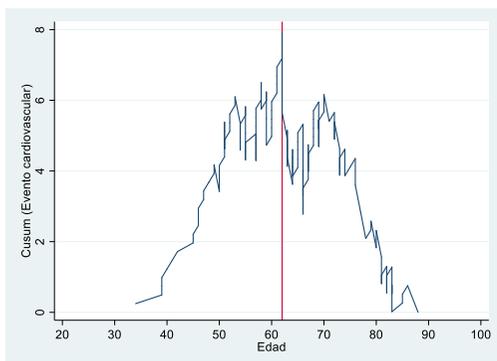


Gráfico 6. Curva CUSUM: ECV según los niveles de glucemia basales.

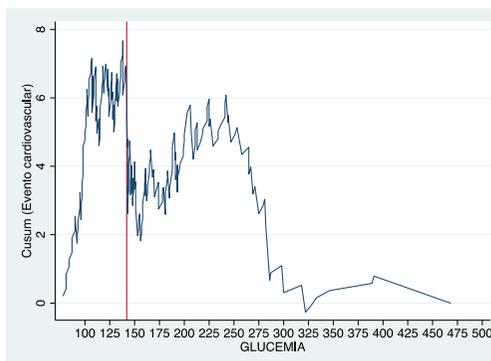


Gráfico 7. Curva CUSUM: ECV según los niveles de hemoglobina glicosilada.

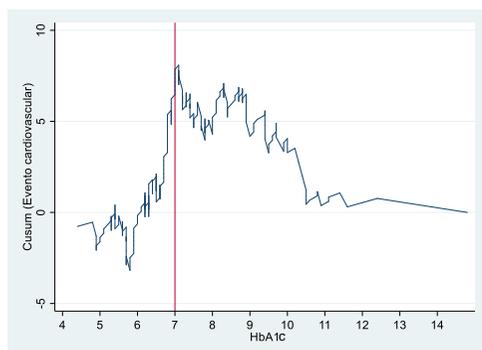


Gráfico 8. Curva CUSUM: ECV según los niveles de triglicéridos.

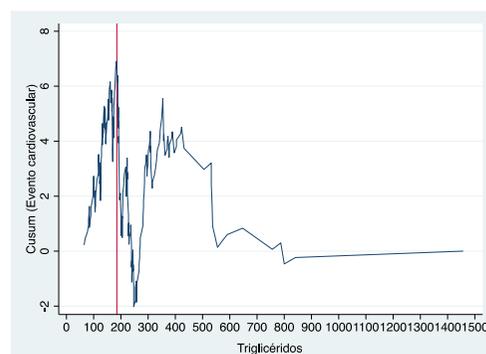


Gráfico 9. Curva CUSUM: ECV según los niveles de HDL en mujeres.

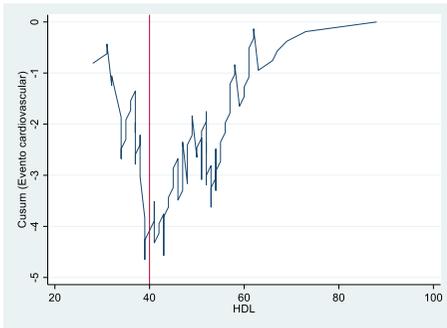


Gráfico 10. Curva CUSUM: ECV según los niveles de HDL en hombres.

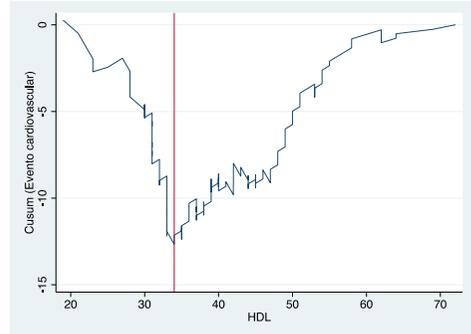


Gráfico 11. Curva CUSUM: ECV según el colesterol LDL.

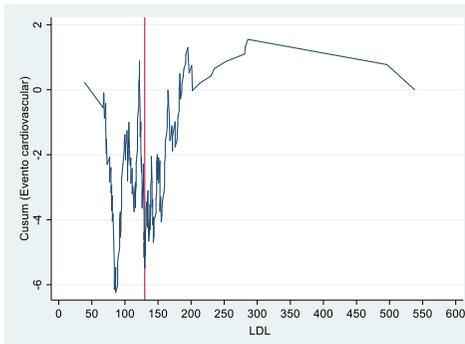


Gráfico 12. Curva CUSUM: ECV según el cociente LDL/HDL.

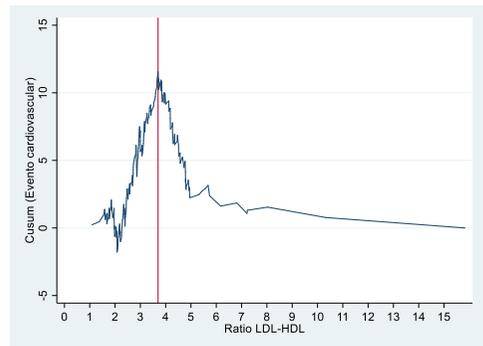


Gráfico 13. Curva CUSUM: ECV según las cifras de TA sistólica.

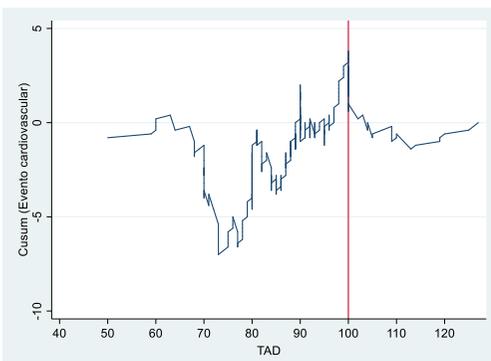


Gráfico 14. Curva CUSUM: ECV según las cifras de TA diastólica.

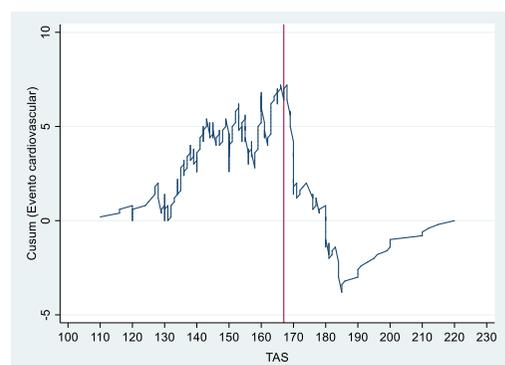


Gráfico 15. Curva CUSUM: ECV según el perímetro abdominal en mujeres.

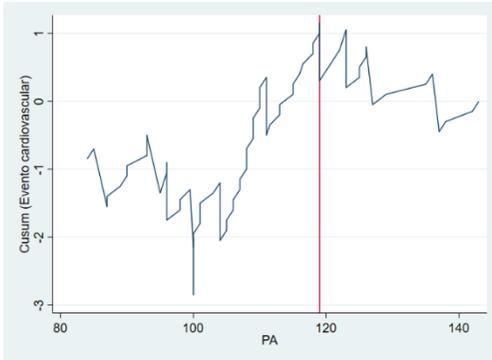


Gráfico 16. Curva CUSUM: el ECV según el perímetro abdominal en hombres.

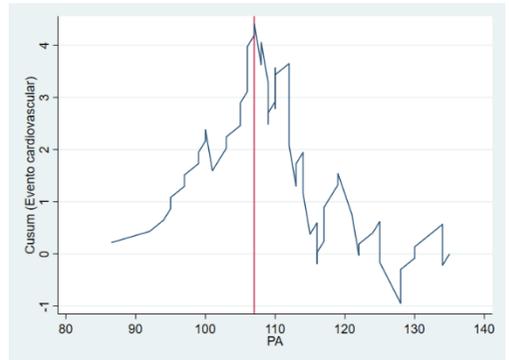
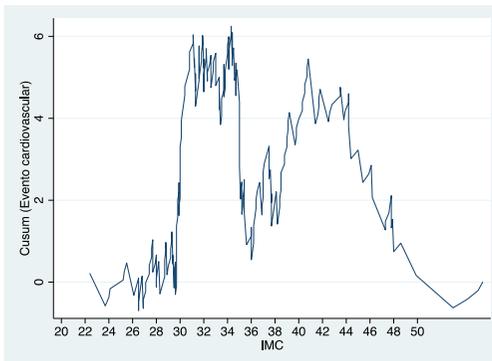


Gráfico 17. Curva CUSUM: ECV según el índice de masa corporal.



Conclusiones

1. Las gráficas de control CUSUM de riesgo ajustado han demostrado tener una gran capacidad de predicción y discriminación pronóstica para la obtención de puntos de corte, capaces de diferenciar grupos de alto riesgo de ECV según los componentes del síndrome metabólico.
2. Los puntos de corte obtenidos mediante gráficas de control CUSUM han demostrado la capacidad de crear subgrupos de riesgo para la aparición de eventos cardiovasculares en los diversos componentes del síndrome metabólico.
3. En nuestro medio existe una muy elevada cifra de infradiagnóstico del síndrome metabólico, que presumiblemente podría suponer un importante problema de salud poblacional, y necesitaría ser analizado en profundidad para corregirlo.
4. Se han identificado como factores independientes de riesgo cardiovascular la edad, hemoglobina glicosilada, el colesterol LDL, el cociente colesterol LDL/HDL, la tensión arterial diastólica y el índice de masa corporal. Siendo la edad y el cociente LDL/HDL los que se asocian con mayor intensidad.

Bibliografía

1. Reaven G.M. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37(12):1595-1607. doi:10.2337/diab.37.12.1595
2. Catalá Bauset M, Girbés Borrás J. *Estudio Valencia: Investigación de La Prevalencia de Diabetes Mellitus y Síndrome Metabólico En La Comunitat Valenciana 2006-2010*; 2010.
3. Mottillo S, Filion KB, Genest J, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk: A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(14):1113-1132. doi:10.1016/j.jacc.2010.05.034
4. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. *Curr Opin Cardiol*. 2006;21:1-6. doi:10.1097/01.hco.0000200416.65370.a0
5. Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28(4):629-636. doi:10.1161/ATVBAHA.107.151092
6. Miranda PJ, DeFronzo RA, Califf RM, Guyton JR. Metabolic syndrome: Evaluation of pathological and therapeutic outcomes. *Am Heart J*. 2005;149(1):20-32. doi:10.1016/j.ahj.2004.07.012
7. Lizazaburu Robles JC. Síndrome metabólico : concepto y aplicación práctica Metabolic syndrome : concept and practical application Juan Carlos Lizazaburu Robles. *Artic Revis*. 2013:315-320. doi:10.1038/nprot.2006.2
8. Himsworth HP. Diabetes mellitus: its differentiation into insulin-sensitive and insulin-insensitive types. 1936. *Int J Epidemiol*. 2013;42(6):1594-1598. doi:10.1093/ije/dyt203
9. Kraemer FB, Ginsberg HN, Gerald M, Reaven, MD: Demonstration of the central role of insulin resistance in type 2 diabetes and cardiovascular disease. *Diabetes Care*. 2014. doi:10.2337/dc13-2668
10. Villalobos Sánchez A, Millán García G, Narankievickz D. Síndrome metabólico. *Med*. 2017;12(42):2485-2493. doi:10.1016/j.med.2017.10.002
11. WHO WHO, World Health Organization [WHO]. Obesity. Preventing and managing the global epidemic: report of a WHO Consultation. *World Heal Organ*. 1998. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11234459>.
12. Consultation WHO. OBESITY : PREVENTING AND MANAGING THE GLOBAL EPIDEMIC Report of a. 2000.
13. Curioni C, André C, Veras R. Weight reduction for primary prevention of stroke in adults with overweight or obesity (Review). 2010;(4). doi:10.1002/14651858.CD006062.pub2.www.cochranelibrary.com
14. Aronne LJ, Isoldi KK. Overweight and obesity: Key components of cardiometabolic risk. *Clin Cornerstone*. 2007;8(3):29-37. doi:10.1016/S1098-3597(07)80026-3

15. Lin Yang GAC. Prevalence of Overweight and Obesity in the United States, 2007–2012. *JAMA Intern Med.* 2015;175(8):1412–1413. doi:10.1016/j.trsl.2014.08.005.
16. Gutiérrez-Fisac JL, Guallar-Castillón P, León-Muñoz LM, Graciani A, Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F. Prevalence of general and abdominal obesity in the adult population of Spain, 2008-2010: The ENRICA study. *Obes Rev.* 2012;13(4):388-392. doi:10.1111/j.1467-789X.2011.00964.x
17. Sanjurjo SC, Díaz MÁP, Caro JLL, et al. Prevalencia de obesidad y comorbilidad cardiovascular asociada en los pacientes incluidos en el estudio IBERICAN (Identificación de la población Española de Riesgo Cardiovascular y renal). *Med Fam Semer.* 2018;(xx). doi:10.1016/j.semerg.2018.11.003
18. Flegal KM, Kit BK, Orpana H. Association of All-Cause Mortality. 2013;309(1):71-82. doi:10.1001/jama.2012.113905
19. Sahakyan KR, Somers VK, Rodriguez-Escudero JP, et al. Normal-weight central obesity: Implications for total and cardiovascular mortality. *Ann Intern Med.* 2015;163(11):827-835. doi:10.7326/M14-2525
20. Grundy SM, Hansen B, Smith SC, Cleeman JI, Kahn RA. 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(4):551-556. doi:10.1161/01.CIR.0000112379.88385.67
21. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; National heart, lung, and blood institute; American heart association; World heart federation; International . *Circulation.* 2009;120(16):1640-1645. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644
22. Alberti KGMMG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome - a new world-wide definition. A consensus statement from the international diabetes federation. *Diabet Med.* 2006;23(5):469-480. doi:10.1111/j.1464-5491.2006.01858.x
23. Martínez-Larrad MT, Fernández-Pérez C, Corbatón-Anchuelo A, Gabriel R, Lorenzo C, Serrano-Ríos M. Revised waist circumference cut-off points for the criteria of abdominal obesity in the Spanish population: Multicenter nationwide Spanish population based study. *Av en Diabetol.* 2011;27(5):168-174. doi:10.1016/j.avdiab.2011.09.003
24. Bellido D, López de la Torre M, Carreira J, et al. Índices Antropométricos Estimadores De La Distribución Adiposa Abdominal Y Capacidad Discriminante Para El Síndrome Metabólico En Población Española. *Clin e Investig en Arterioscler.* 2013;25(3):105-109. doi:10.1016/j.arteri.2013.05.007
25. Despres J-P. Treatment of obesity: need to focus on high risk abdominally obese patients. *Bmj.* 2001;322(7288):716-720. doi:10.1136/bmj.322.7288.716
26. Rodríguez JP, Ascanio JM, Chavarro MC, Gonzalez GR, Martin TJ, Serrato RN. Revista cubana de cardiología y cirugía cardiovascular. *Rev Cuba Cardiol y Cirugía Cardiovasc.* 2016;22(2):108-116. doi:1561-2937
27. INE. *España En Cifras 2020.* Madrid; 2020.

28. Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyörälä K. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med*. 2004;164(10):1066-1076. doi:10.1001/archinte.164.10.1066
29. Alberti KGMM, Zimmet PZ. Definition , Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications Part 1 : Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus Provisional Report of a WHO Consultation. 1998:539-553.
30. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR) [letter]. *Diabet Med*. 1999;16(5):442-443.
31. Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Pyörälä K. Task Force Report. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Atherosclerosis*. 1998;140(2):199-270. doi:10.1016/S0021-9150(98)90209-X
32. Expert Panel on Detection, Evaluation and T of HBC in A. 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 J Am Med Assoc*. 2001;285(19):2486-2497. doi:10.1001/jama.285.19.2486
33. Pasternak RC. 2001 National Cholesterol Education Program (NCEP) Guidelines on the Detection , Evaluation and Treatment of Elevated Cholesterol in Adults : Adult Treatment Panel III (ATP III). 2002;1458(Atp Iii):37-45.
34. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and T of HBC in A (Adult TPI. 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;106:3143-3421.
35. Atp-iii ENEL. Guías para el tratamiento de las dislipemias en el adulto : Adult Treatment Panel III (ATP-III). *Endocrinol y Nutr*. 2004;51(5):254-265. doi:10.1016/S1575-0922(04)74614-8
36. Syndrome AC of ETF on the IR. American College of Endocrinology Position Statement on the Insulin Resistance Syndrome. *Endocr Pract*. 2003;9(3):236-252.
37. Martínez-Larrad MT, Fernández-Pérez C, González-Sánchez JL, et al. Prevalencia del síndrome metabólico (criterios del ATP-III). Estudio de base poblacional en áreas rural y urbana de la provincia de Segovia. *Med Clin (Barc)*. 2005;125(13):481-486. doi:10.1157/13080210
38. Zimmet P, Alberti KGMM, Serrano Ríos M. Una nueva definición mundial del síndrome metabólico propuesta por la Federación Internacional de Diabetes: fundamento y resultados. *Rev Española Cardiol*. 2005;58(12):1371-1376. doi:10.1016/S0300-8932(05)74065-3
39. Cameron AJ, Shaw JE, Zimmet PZ. The metabolic syndrome: Prevalence in worldwide populations. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2004;33(2):351-375. doi:10.1016/j.ecl.2004.03.005

40. Ford, E. S.; Giles, W. H.; Dietz WH. Prevalence of the Metabolic Syndrome Among US Adults. *J Am Med Assoc.* 2002;287(3):356-359. doi:10.1001/jama.287.3.356
41. Shin D, Kongpakpaisarn K, Bohra C. Trends in the prevalence of metabolic syndrome and its components in the United States 2007–2014. *Int J Cardiol.* 2018;259(2017):216-219. doi:10.1016/j.ijcard.2018.01.139
42. Hu G., Qiao Q., Tuomilehto J., Balkau B., Borch-Johnsen K., Pyorala K. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med.* 2004;164:1066-1076.
43. Kwasny C, Manuwald U, Kugler J, Rothe U. Systematic Review of the Epidemiology and Natural History of the Metabolic Vascular Syndrome and its Coincidence with Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Diseases in Different - European Countries Authors. 2017.
44. Fernández-Bergés D, Cabrera De León A, Sanz H, et al. Síndrome metabólico en España: prevalencia y riesgo coronario asociado a la definición armonizada y a la propuesta por la OMS. Estudio DARIOS. *Rev Esp Cardiol.* 2012;65(3):241-248. doi:10.1016/j.recesp.2011.10.015
45. Marcuello C, Calle-Pascual AL, Fuentes M, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in Spain using regional cutoff points for waist circumference: The di@bet.es study. *Acta Diabetol.* 2013;50(4):615-623. doi:10.1007/s00592-013-0468-8
46. Pilar Guallar-Castillón, Raúl Francisco Pérez a, Esther López García a, Luz M. León-Muñoz, M. Teresa Aguilera , Auxiliadora Graciani, Juan Luis Gutiérrez-Fisac, José R. Banegas FR-A. Síndrome metabólico en España en 2008-2010 : Magnitud y manejo del si. *Rev Española Cardiol.* 2014;67(5):367-373. doi:10.1016/j.recesp.2013.08.014
47. Martínez-Larrad MT, Corbatón-Anchuelo A, Fernández-Pérez C, Lazcano-Redondo Y, Escobar-Jiménez F, Serrano-Ríos M. Metabolic syndrome, glucose tolerance categories and the cardiovascular risk in Spanish population. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016;114:23-31. doi:10.1016/j.diabres.2016.02.003
48. Soriguer-Escofet F, Esteva I, Rojo-Martinez G, et al. Prevalence of latent autoimmune diabetes of adults (LADA) in Southern Spain. *Diabetes Res Clin Pr.* 2002;56(3):213-220. doi:10.1016/S0168-8227(02)00002-5
49. Martínez Candela J, Gallardo Martín A, Franch Nadal J, Romero Ortiz J, Cánovas Domínguez C, Gómez Marco R. Análisis de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en la población adulta de Yecla (Murcia). *Atención Primaria.* 2004;34(7):345-352. doi:10.1157/13067770
50. Calbo Mayo JM, Terrancle De Juan I, Fernández Jiménez P, et al. Prevalencia del síndrome metabólico en la provincia de Albacete. *Rev Clin Esp.* 2007;207(2):64-68. doi:10.1157/13100197
51. Martínez MA, Puig JG, Mora M, et al. Metabolic syndrome: prevalence, associated factors, and C-reactive protein. The MADRIC (MADrid Riesgo Cardiovascular) Study. *Metabolism.* 2008;57(9):1232-1240. doi:10.1016/j.metabol.2008.04.017
52. Fernández-Bergés D, Félix-Redondo FJ, Lozano L, et al. Prevalencia de síndrome metabólico según las nuevas recomendaciones de la OMS. Estudio HERMEX. *Gac Sanit.* 2011;25(6):519-524. doi:10.1016/j.gaceta.2011.05.009

53. Corbatón-Anchuelo A, Martínez-Larrad MT, Fernández-Pérez C, Vega-Quiroga S, Ibarra-Rueda JM, Serrano-Ríos, for the Segovia Insul M. Metabolic Syndrome, Adiponectin, and Cardiovascular Risk in Spain (The Segovia Study): Impact of Consensus Societies Criteria. *Metab Syndr Relat Disord*. 2013;11(5):309-318. doi:10.1089/met.2012.0115
54. Tarraga P, Orgaz M, Bermejo P, Abellan J, Tricio M, Tarraga M. Prevalence of metabolic syndrome and its components in Spanish postmenopausal women. *J Hypertens*. 2015;33((Tarraga P.) GAI Albacete, Albacete, Spain):e48. doi:10.3305/nh.2015.32.2.9211
55. Tauler P, Bannasar-Veny M, Morales-Asencio JM, et al. Prevalence of premorbid metabolic syndrome in Spanish adult workers using IDF and ATPIII diagnostic criteria: Relationship with cardiovascular risk factors. *PLoS One*. 2014;9(2). doi:10.1371/journal.pone.0089281
56. Pallarés-Carratalá V, Piñón-Sellés F, Diago-Torrent JL. Diabetes mellitus y otros factores de riesgo cardiovascular mayores en una población del Mediterráneo Español. Estudio Burriana. *Endocrinol y Nutr*. 2006;53(3):158-167. doi:10.1016/S1575-0922(06)71083-X
57. Grima Serrano A, Latre ML, Rubio BO. El síndrome metabólico como factor de riesgo cardiovascular. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2005;5(D):16D-20D. doi:10.1016/S1131-3587(05)74116-9
58. Hernández Mijares A, Riera Fortuny C, Izquierdo Solá E, et al. Prevalencia del síndrome metabólico entre pacientes con cardiopatía isquémica. *Med Clin (Barc)*. 2003;121(6):204-208. doi:10.1157/13049916
59. Noyez L. Control charts, Cusum techniques and funnel plots. A review of methods for monitoring performance in healthcare. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2009;9(3):494-499. doi:10.1510/icvts.2009.204768
60. Fortea-Sanchis C, Escrig-Sos J. Técnicas de control de calidad en cirugía. Aplicación de las gráficas de control cumulative sum. *Cirugía Española*. 2019;97(2):65-70. doi:10.1016/j.ciresp.2018.11.008
61. Bolsin S, Colson M. The use of the cusum technique in the assessment of trainee competence in new procedures. *Int J Qual Heal Care*. 2000;12(5):433-438. doi:10.1093/intqhc/12.5.433
62. Westgard JO, Groth T, Aronsson T, de Verdier CH. Combined Shewhart-CUSUM control chart for improved quality control in clinical chemistry. *Clin Chem*. 1977;23(10):1881-1887. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/902415>.
63. Levey S, Jennings ER. The use of control charts in the clinical laboratory. *Am J Clin Pathol*. 1950;20(11):1059-1066.
64. Shortell SM, Bennett CL, Byck GR. Assessing the Impact of Continuous Quality Improvement on Clinical Practice: What It Will Take to Accelerate Progress. *Milbank Q*. 1998;76(4):593-624. doi:10.1111/1468-0009.00107
65. Spiegelhalter DJ. Funnel plots for comparing institutional performance. *Stat Med*. 2005;24(8):1185-1202. doi:10.1002/sim.1970
66. Mohammed MA, Worthington P, Woodall WH. Plotting basic control charts: Tutorial

- notes for healthcare practitioners. *Qual Saf Heal Care*. 2008;17(2):137-145. doi:10.1136/qshc.2004.012047
67. Page ES. Continuous Inspection Schemes. *Biometrika*. 1954;41(1/2):100. doi:10.2307/2333009
 68. H W. The cusum plot: its utility in the analysis of clinical data. *N Engl J Med*. 1977;296:1044-1045.
 69. Marc R. de Leval, Katrien François, Catherine Bull, , William Brawn DS. Analysis of a cluster of surgical failures: Application to a series of neonatal arterial switch operations. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1994;107:914-924.
 70. Novick RJ, Fox SA, Stitt LW, et al. Assessing the learning curve in off-pump coronary artery surgery via CUSUM failure analysis. 2002:358-362.
 71. Betina J, Correa B, Ernani J, et al. Aplicación de la Curva CUSUM para Evaluar el Entrenamiento de la Intubación Orotraqueal con el Laringoscopio. 2009:182-187.
 72. Biau DJ, Resche-Rigon M, Godiris-Petit G, Nizard RS, Porcher R. Quality control of surgical and interventional procedures: A review of the CUSUM. *Qual Saf Heal Care*. 2007;16(3):203-207. doi:10.1136/qshc.2006.020776
 73. Barrio I, Arostegui I, Rodríguez-Álvarez MX, Quintana JM. A new approach to categorising continuous variables in prediction models: Proposal and validation. *Stat Methods Med Res*. 2017;26(6):2586-2602. doi:10.1177/0962280215601873
 74. Fortea-sanchis C, Martínez-ramos D, Escrig-sos J. CUSUM charts in the quality control of colon cancer lymph node analysis : a population-registry study. 2018;0:1-9.
 75. Fortea-Sanchis C, Martínez-Ramos D, Escrig-Sos J. The lymph node status as a prognostic factor in colon cancer: Comparative population study of classifications using the logarithm of the ratio between metastatic and nonmetastatic nodes (LODDS) versus the pN-TNM classification and ganglion ratio systems. *BMC Cancer*. 2018;18(1):1-11. doi:10.1186/s12885-018-5048-4
 76. Royston P. The use of cusums and other techniques in modelling continuous covariates in logistic regression. *Stat Med*. 1992;11:1115-1129.
 77. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. *Circulation*. 2005;112(17):2735-2752. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.169404
 78. Babio N, Toledo E, Estruch R, et al. Mediterranean diets and metabolic syndrome status in the PREDIMED randomized trial. *Cmaj*. 2014;186(17):E649-E657. doi:10.1503/cmaj.140764
 79. Fernández-Ruiz VE, Paniagua-Urbano JA, Solé-Agustí M, Ruiz-Sánchez A, Gómez-Marín J. Prevalencia de síndrome metabólico y riesgo cardiovascular en un área urbana de Murcia. (Spanish). *Preval Metab Syndr Cardiovasc RISK AN URBAN AREA MURCIA*. 2014;30(5):1077-1083. doi:10.3305/nh.2014.30.5.7681
 80. Gimeno Orna JA, Lou Arnal LM, Molinero Herguedas E, Boned Julián B, Portilla Córdoba DP. Influencia del síndrome metabólico en el riesgo cardiovascular de pacientes con diabetes tipo 2. *Rev Española Cardiol*. 2004;57(6):507-513. doi:10.1016/S0300-8932(04)77141-9

81. Grau M, Elosua R, Cabrera De León A, et al. Factores de riesgo cardiovascular en España en la primera década del siglo XXI: Análisis agrupado con datos individuales de 11 estudios de base poblacional, estudio DARIOS. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64(4):295-304. doi:10.1016/j.recesp.2010.11.005
82. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM. NCEP-Defined Metabolic Syndrome, Diabetes, and Prevalence of Coronary Heart Disease Among NHANES III Participants Age 50 Years and Older. *Diabetes*. 2003;52(5):1210-1214. doi:10.2337/diabetes.52.5.1210
83. Chei C-L, Yamagishi K, Tanigawa T, et al. Metabolic Syndrome and the Risk of Ischemic Heart Disease and Stroke among Middle-Aged Japanese. *Hypertens Res*. 2008;31(10):1887-1894. doi:10.1291/hypres.31.1887
84. Sánchez-Iñigo L, Navarro-González D, Fernández-Montero A, Pastrana-Delgado J, Martínez JA. Risk of incident ischemic stroke according to the metabolic health and obesity states in the Vascular-Metabolic CUN cohort. *Int J Stroke*. 2017;12(2):187-191. doi:10.1177/1747493016672083
85. M.T. A, R. F, J.M. B-D, et al. The peripheral arterial disease study (PERART/ARTPER): prevalence and risk factors in the general population. *BMC Public Health*. 2010;10:38. <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed12&NEWS=N&AN=360303164>.
86. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: The Framingham study. *Circulation*. 1979;59(1):8-13. doi:10.1161/01.CIR.59.1.8
87. Kannel WB. Lipids, diabetes, and coronary heart disease: Insights from the Framingham Study. *Am Heart J*. 1985;110(5):1100-1107. doi:10.1016/0002-8703(85)90224-8
88. Levy RI. The Framingham Study: The Epidemiology of Atherosclerotic Disease. *JAMA J Am Med Assoc*. 1981;245(5):512. doi:10.1001/jama.1981.03310300064027
89. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: The SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;24(11):987-1003. doi:10.1016/S0195-668X(03)00114-3
90. Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, et al. Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56(3):253-261. doi:10.1157/13043951
91. Wu L, Parhofer KG. Diabetic dyslipidemia. *Metabolism*. 2014;63(12):1469-1479. doi:10.1016/j.metabol.2014.08.010
92. McNeill AM, D. RW, J. GC, et al. The Metabolic Syndrome and 11-Year Risk of Incident Cardiovascular Disease in the Atherosclerosis Risk in. *Diabetes Care*. 2005;28(2):385-390.
93. Hong KN, Fuster V, Rosenson RS, Rosendorff C, Bhatt DL. How Low to Go With Glucose, Cholesterol, and Blood Pressure in Primary Prevention of CVD. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(17):2171-2185. doi:10.1016/j.jacc.2017.09.001
94. Álvarez A, Blazsco M, Ferreras J, Navarro E, Párraga I. *Dislipemias Manejo de Las Dislipemias En Atención Primaria Grupo de Trabajo de Dislipemias de La SemFYC*; 2012. <https://www.semefyc.es/wp->

content/uploads/2016/06/Guía_Dislipemias_2012.pdf.

95. Andersson C, Lyass A, Vasan RS, Massaro JM, D'Agostino RB, Robins SJ. Long-term risk of cardiovascular events across a spectrum of adverse major plasma lipid combinations in the Framingham Heart Study. *Am Heart J.* 2014;168(6):878-883.e1. doi:10.1016/j.ahj.2014.08.007
96. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: A metaanalysis of population-based prospective studies. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 1996;3(2):213-219. doi:10.1177/174182679600300214
97. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidemias. *Rev Esp Cardiol.* 2017;70(2):115.e-115.e. doi:10.1016/j.recesp.2016.11.052
98. Ascaso JF, Millán J, Hernández-Mijares A, et al. Documento de consenso sobre el manejo de la dislipemia aterogénica de la Sociedad Española de Arteriosclerosis. *Clin e Investig en Arterioscler.* 2017;29(2):86-91. doi:10.1016/j.arteri.2016.11.001
99. Cowie CC, Howard B V., Harris MI. Serum lipoproteins in African Americans and whites with non-insulin- dependent diabetes in the US population. *Circulation.* 1994;90(3):1185-1193. doi:10.1161/01.CIR.90.3.1185
100. Care D, Suppl SS. Cardiovascular disease and risk management: Standards of medical care in Diabetesd2018. *Diabetes Care.* 2018;41(January):S86-S104. doi:10.2337/dc18-S009
101. Kunutsor SK, Zaccardi F, Karppi J, Kurl S, Laukkanen JA. Is high serum LDL/HDL cholesterol ratio an emerging risk factor for sudden cardiac death? Findings from the kihd study. *J Atheroscler Thromb.* 2017;24(6):600-608. doi:10.5551/jat.37184
102. Manninen V, Tenkanen L, Koskinen P, et al. Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study: Implications for treatment. *Circulation.* 1992;85(1):37-45. doi:10.1161/01.CIR.85.1.37
103. Kucuk A, Uğur Uslu A, Icli A, et al. Das Verhältnis von LDL zu HDL und Atherosklerose bei ankylosierender Spondylitis. *Z Rheumatol.* 2017;76(1):58-63. doi:10.1007/s00393-016-0092-4
104. Kimura T, Itoh T, Fusazaki T, et al. Low-density lipoprotein-cholesterol/high-density lipoprotein-cholesterol ratio predicts lipid-rich coronary plaque in patients with coronary artery disease: Integrated-backscatter intravascular ultrasound study. *Circ J.* 2010;74(7):1392-1398. doi:10.1253/circj.CJ-09-0849
105. Ormazabal V, Nair S, Elfeky O, Aguayo C, Salomon C, Zuñiga FA. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):1-14. doi:10.1186/s12933-018-0762-4
106. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Sipahi I, Grasso AW, Schoenhagen P, Hu T, Wolski K, Crowe T, Desai MY, Hazen SL, Kapadia SR NS. Statins, High-Density Lipoprotein Cholesterol, and Regression of Coronary Atherosclerosis. *JAMA.* 2007;7(297):499-508. doi:10.1378/chest.105.3.718
107. Chobanian A V. Guidelines for the Management of Hypertension. *Med Clin North Am.*

2017;101(1):219-227. doi:10.1016/j.mcna.2016.08.016

108. Cuspidi C, Tadic M, Grassi G, Mancia G. Treatment of hypertension: The ESH/ESC guidelines recommendations. *Pharmacol Res.* 2018;128:315-321. doi:10.1016/j.phrs.2017.10.003
109. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet.* 2002;360(9349):1903-1913. doi:10.1016/S0140-6736(02)11911-8
110. Manley G. Public Access NIH Public Access. 2013;71(2):233-236. doi:10.1038/mp.2011.182.doi
111. Rodríguez AS, Soidan JLG, Gómez MJA, Rodríguez RL, Alonso A del Á, Fernández MRP. Metabolic syndrome and visceral fat in women with cardiovascular risk factor. *Nutr Hosp.* 2017;34(4):863-868. doi:http://dx.doi.org/10.20960/nh.1085
112. Gale EAM. The myth of the metabolic syndrome. *Diabetologia.* 2005;48(9):1679-1683. doi:10.1007/s00125-005-1873-5