

UNIVERSIDAD DE GRANADA

E.U. de Ciencias de la Salud

Departamento de Educación Física



Tesis Doctoral

**PREDICCIÓN DE RIESGO CARDIOVASCULAR Y SU
IMPORTANCIA EN LA PRESCRIPCIÓN TERAPÉUTICA DE
UNA COHORTE DE PACIENTES HIPERTENSOS
DERIVADOS DESDE ATENCIÓN PRIMARIA A
ENDOCRINOLOGÍA**

Gonzalo Ruiz Villaverde

Granada

2005

Carmen Villaverde Gutiérrez, Doctora en Medicina y Cirugía, Catedrática de Fisiología de la E.U. de Ciencias de la Salud de la Universidad de Granada.

CERTIFICA: Que la memoria de tesis doctoral que presenta D. Gonzalo Ruiz Villaverde a superior juicio del tribunal que la Comisión de Doctorado de la Universidad de Granada designe, sobre el tema **“Predicción del Riesgo Cardiovascular y su importancia en la prescripción terapéutica de una cohorte de pacientes diabéticos–hipertensos, derivados desde Atención Primaria a Endocrinología”** ha sido realizada bajo su dirección, reuniendo a su juicio las condiciones necesarias para su presentación y posterior defensa en sesión pública ante el mencionado tribunal.

Granada, Julio de 2005.

Fdo: Dra C. Villaverde

Martín López de la Torre Casares, Doctor en Medicina y Cirugía, Especialista en Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.

CERTIFICA: Que la memoria de tesis doctoral que presenta D. Gonzalo Ruiz Villaverde a superior juicio del tribunal que la Comisión de Doctorado de la Universidad de Granada designe, sobre el tema **“Predicción del Riesgo Cardiovascular y su importancia en la prescripción terapéutica de una cohorte de pacientes diabéticos–hipertensos, derivados desde Atención Primaria a Endocrinología”** ha sido realizada bajo su dirección, reuniendo a su juicio las condiciones necesarias para su presentación y posterior defensa en sesión pública ante el mencionado tribunal.

Granada, Julio de 2005.

Fdo: Dr. M. López de la Torre Casares

A mi familia

A Gracia

AGRADECIMIENTOS

Deseo expresar mi más sincero y profundo agradecimiento:

A D. Martín López de la Torre Casares por la oportunidad que me ha brindado de realizar este trabajo bajo su extraordinaria dirección, y sin la cual no se hubiera podido llevar a cabo. ¡Muchas Gracias Martín!

A Dña. Carmen Villaverde Gutiérrez por su gran capacidad y su constante dedicación, ayuda y confianza.

A D. José M^a Roa Venegas por sus conocimientos estadísticos que han sido básicos para la conclusión de esta tesis y por dedicarme su tiempo cuántas veces lo necesité.

A Dña. Silvia Rodríguez Moreno por su eficaz y desinteresada colaboración.

A los departamentos de Educación Física y Enfermería, responsables del programa de Doctorado “Actividad Física y Salud” por su inestimable ayuda durante todo el período de formación investigadora.

A mis padres, a mis hermanos Ricardo y Alberto, a mi abuela Mari y a mis tías Nina, Pepa y Uchi, que siempre han confiado en mí y me han ayudado a resolver todos los contratiempos que se han ido presentando a lo largo de mi vida.

A mis abuelos Pepe, Antonio y Rosario, que ojalá siguieran entre nosotros.

A todos mis amigos.

Muy especialmente a Gracia y su familia cuyo ánimo constante me ayudó a continuar en los momentos más difíciles.

INDICE

INTRODUCCION	Página
1. Epidemiología de la Hipertensión Arterial (HTA) en la Diabetes tipo 2	8
1.1 Prevalencia de la asociación de HTA y Diabetes tipo 2	8
1.2 Sustrato etiopatogénico de la relación entre HTA y Diabetes tipo 2	12
1.3 Complicaciones crónicas de la Diabetes y su relación con la HTA	15
1.4 Riesgo Cardiovascular en el Hipertenso Diabético	27
2. Hipertensión Arterial y Diabetes tipo 2: Tratamiento	29
2.1 Introducción	29
2.2 Objetivos terapéuticos	30
2.3 Tratamiento no farmacológico	31
2.4 Tratamiento farmacológico de la diabetes tipo 2	33
2.5 Tratamiento de las dislipemias	35
2.6 Uso de antiagregantes	36
2.7 Tratamiento de la Hipertensión Arterial	37
3. Síndrome Metabólico (SM)	45
4. Factores de Riesgo Cardiovascular	51
JUSTIFICACIÓN	63
OBJETIVOS	67
MATERIAL Y MÉTODOS	69
RESULTADOS	86
DISCUSION	142
CONCLUSIONES	163
BIBLIOGRAFIA	166

INTRODUCCIÓN

1. EPIDEMIOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 2.

1.1 PREVALENCIA DE LA ASOCIACIÓN DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y DIABETES MELLITUS.

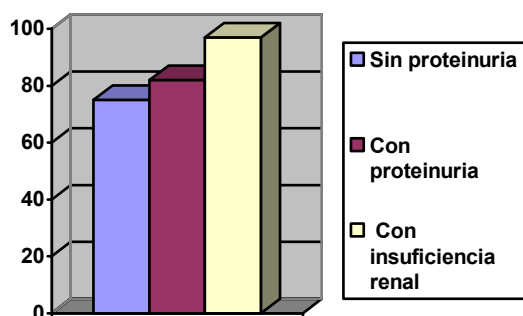
La diabetes mellitus tipo 2 y la hipertensión arterial (HTA) son dos de las enfermedades de mayor prevalencia en la sociedad occidental actual (Sowers JR, Epstein M, 1995; Fuller JH, 1985). Las tasas de prevalencia de HTA en España han ido aumentando progresivamente durante los últimos veinte años. Los estudios iniciales efectuados durante los años ochenta basados en pequeñas muestras poblacionales aisladas de núcleos urbanos o rurales, mostraron tasas de prevalencia de HTA del 17 al 30% al considerar cifras iguales o superiores a 160/95 mmHg. En un amplio estudio de ámbito nacional realizado por la Subdirección General de Epidemiología en una muestra representativa de la población española de 35 a 64 años, Banegas *et al* estimaron en 1993 una tasa de prevalencia del 19,5% (21,4% en varones y 18,1% en mujeres) utilizando los criterios de PA > 160/95 mmHg. No obstante, desde que a finales de los años noventa se redefinieron los valores normales de presión arterial a cifras <140/90 mmHg por parte del VI informe del JNC y de la OMS/SIH, las tasas de prevalencia de HTA descritas con los nuevos criterios han ido aumentando progresivamente. Banegas *et al* han realizado un nuevo análisis de las tasas de prevalencia de HTA sobre la antigua muestra de 2.021 sujetos estudiada en 1990 y publicada posteriormente en 1993, con criterios de cifras de PA > ó = 140/90 mmHg. y la prevalencia estimada para la población española de 35 a 64 años sería del 45,1%, mientras que la tasa de prevalencia de HTA sistólica aislada (cifras de PAS iguales o superiores a 140 mmHg con PAD inferior a 90 mmHg) se situaría en el 12% de la población estudiada. Aún asumiendo que la prevalencia de HTA descrita en este estudio retrospectivo de la Subdirección General de Epidemiología está con toda probabilidad sobreestimada, la mayoría de autores coinciden en afirmar que en España hay más de 10.000 sujetos hipertensos, no todos conocidos, detectados

o tratados, lo que traduce una prevalencia global del 20-30% (Banegas JR, Rodríguez F, De la Cruz JJ, De Andrés B, Del Rey J, 1999).

Por otra parte, la prevalencia de diabetes mellitus en España se estima en cifras alrededor del 5% de la población (Albert Cuñat, 2001), si bien se cree que existe también un porcentaje de aproximadamente el 3,5% de sujetos con diabetes mellitus desconocida. Por tanto, la prevalencia real en la población general, con notables diferencias en función de variables sociodemográficas y geográficas, estaría cercana al 8,5% y podría representar una cifra de más de 2 millones de sujetos afectados por el proceso. De este número total de diabéticos, el 90% corresponde a diabéticos tipo 2 y únicamente el 10% restante correspondería a diabéticos tipo 1 (Albert Cuñat, 2001).

Aunque ambas entidades presentan claras diferencias en su historia natural, la etiopatogenia y la fisiopatología de ambos procesos comparte muchos aspectos, tanto en lo referente a factores comunes como a factores relacionados con el estilo de vida, de manera que su asociación no parece ser meramente casual sino, probablemente, causal. Por tanto, no es de extrañar que las tasas de prevalencia de cada uno de los procesos sean más elevadas en los pacientes que padecen el proceso contrario. En este sentido, la prevalencia de hipertensión arterial en la población afectada de diabetes mellitus tipo 2 es aproximadamente el doble de la observada en los individuos no diabéticos, especialmente en varones de menos de 50 años y mujeres después de la quinta década de la vida, cifra que aumenta considerablemente en los sujetos que desarrollan neuropatía (figura 1). Así mismo, la prevalencia es mayor en sujetos de raza negra y en pacientes de posición socioeconómica baja (Fuller, 1985).

Figura 1. Prevalencia de hipertensión arterial en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en función del grado de afectación renal.



Por su parte, la prevalencia de diabetes entre los pacientes hipertensos es también significativamente mayor que en la población general y sus tasas alcanzan cifras de hasta tres veces superiores (tabla 1). En un estudio observacional prospectivo realizado en Estados Unidos, en el que se incluyeron alrededor de 12550 sujetos, la aparición de diabetes mellitus tipo 2 fue unas 2,5 veces superior en aquellos sujetos con hipertensión arterial respecto a la muestra de población normotensa (Gress TW, Javier Nieto F, Shahar E, Wofford MR, Brancatti FL, 2000).

Tabla 1. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en pacientes con hipertensión arterial esencial

FACTOR DE RIESGO	%
Sedentarismo	50
Hiperinsulinemia	50
Obesidad o sobrepeso	40
Hipercolesterolemia (>240 mg/dL)	40
Hábito tabáquico	35
Hipertrofia ventricular izquierda	30
Reducción de colesterol HDL (<40 mg/dL)	25
Diabetes mellitus	15

Tomada de Kaplan N, Wiedmann P. Am Heart J 1993;125: 1.485-1.487.

Algunos estudios han sugerido que el tratamiento antihipertensivo con diuréticos y bloqueadores beta (Gress TW, Javier Nieto F, Shahar E, Wofford MR, Brancatti FL, 2000), por un mecanismo no suficientemente aclarado, puede favorecer el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2, mientras que el tratamiento prolongado con inhibidores de la enzima conversiva de la

angiotensina (IECA) o con antagonistas del calcio parece reducir el riesgo de aparición de nuevos casos de diabetes mellitus tipo 2 (Sowers JR, Bakris GL, 2000). Como puede apreciarse en la tabla 2, en el estudio CAPP (Hansson et al, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T; Niklason A *et al*, 1999), la tasa de aparición de nuevos casos de diabetes tipo 2 a los 6 años de seguimiento fue del 6,9% en los pacientes que recibieron diuréticos y bloqueadores beta frente al 6,1% entre los que fueron tratados con el IECA captopril (p=0,039) (Gress TW, Javier Nieto F, Shahar E, Wofford MR, Brancatti FL, 2000). En el estudio HOPE (The HOPE investigators, 2000) únicamente en el 3,6% de los pacientes tratados durante 5 años con el IECA ramipril se observó la aparición de diabetes, frente al 5,4% entre los pacientes que recibieron placebo, con un descenso del riesgo relativo del 34% para los tratados con el IECA p=0,001). Finalmente, en el estudio INSIGHT (Brown *et al*, 2002), la tasa de aparición de nuevos casos de diabetes tipo 2 a los 4 años de seguimiento fue del 5,6% en los pacientes que recibieron la asociación de diuréticos frente al 4,3% entre los que fueron tratados con el antagonista del calcio nifedipino-OROS, con un descenso del riesgo relativo del 23% para el antagonista del calcio (p=0,02).

Tabla 2. Incidencia de nuevos casos de diabetes mellitus tipo 2 en los estudios de morbilidad en relación con el tipo de fármacos utilizados como estrategia terapéutica

	INSIGHT (n =6.321)	CAPP (n =10.985)	HOPE (n =9.297)
Seguimiento medio (años)	4,5	6,1	5
Nuevos casos en tratamiento convencional*	176 (5,6%)	380 (6,8%)	155 (5,4%)*
Nuevos casos en tratamiento con nuevos fármacos	136 (4,3%)	337 (6,1%)	102 (3,6%)
RR para nuevos fármacos	0,77 (p=0,02)	0,86 (p=0,039)	0,66 (p=0,001)

*Placebo.

- (1) The Captopril Prevention Project
- (2) Heart Outcomes Prevention Evaluation
- (3) International Nifedipine-GITS Study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment

1.2 SUSTRATO ETIOPATOGÉNICO DE LA RELACIÓN ENTRE HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y DIABETES MELLITUS.

Existen diferencias sustanciales en el origen de la hipertensión arterial entre la diabetes tipo 1, o insulín dependiente (DMID), y la tipo 2 (DMNID). Así, mientras la nefropatía diabética aparece como la causa más común de hipertensión arterial en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1, en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 la hipertensión arterial suele aparecer con funcionalismo renal normal, asociándose a obesidad y edad avanzada. Se estima que hasta en un 30% de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 se detecta hipertensión arterial en el momento del diagnóstico, siendo la hipertensión arterial esencial la forma más frecuente de presentación (Teuscher *et al*, 1989).

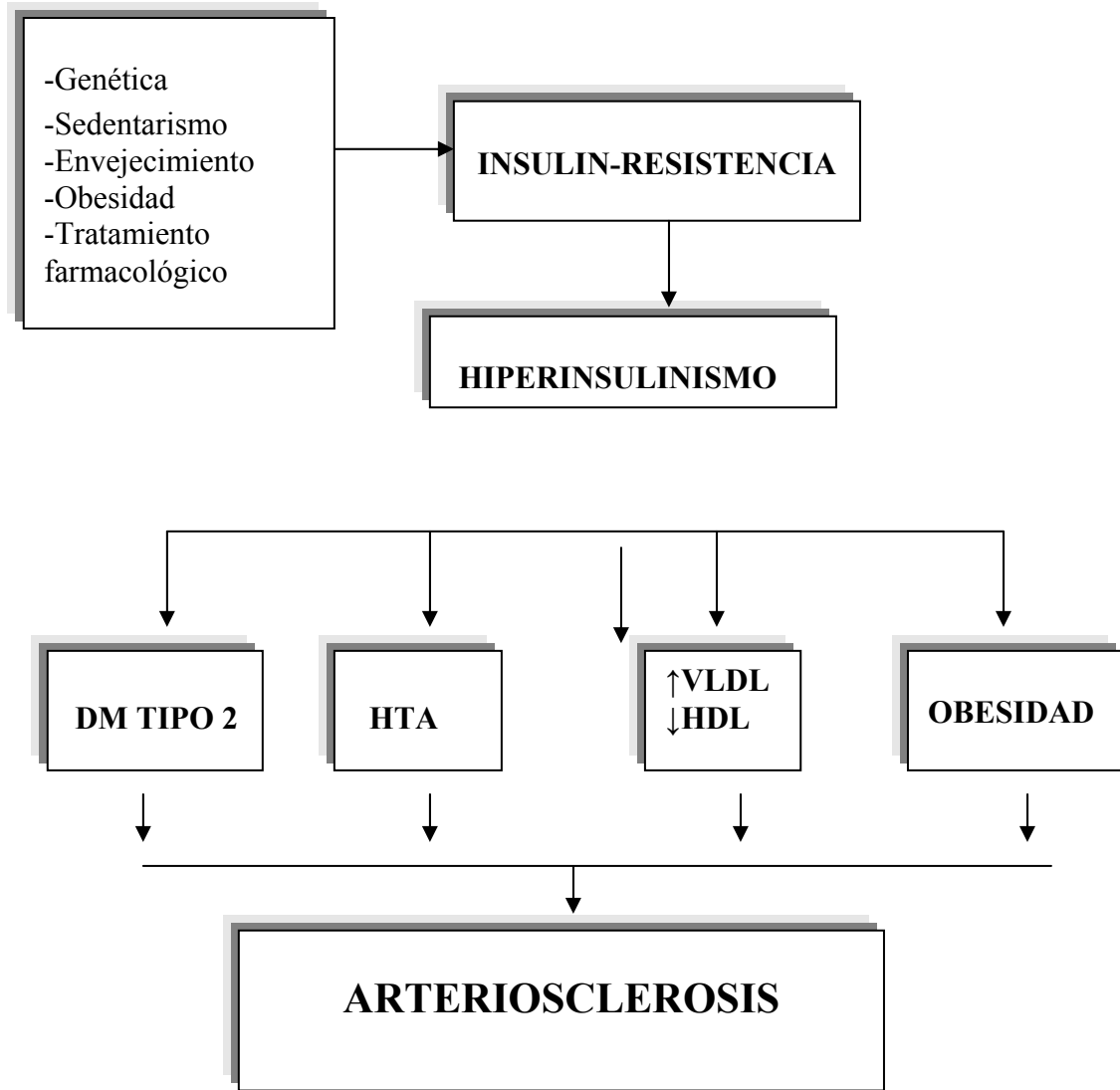
Las causas más frecuentes de hipertensión arterial en la diabetes no están todavía bien establecidas y pueden ser múltiples. La presencia de microalbuminuria (excreción urinaria de albúmina urinaria entre 30 y 300 mg/24 h) es un marcador muy precoz de la aparición de neuropatía diabética, que se detecta hasta en el 25% de pacientes con diabetes tipo 2 y se acompaña de un aumento paralelo y gradual de las cifras de presión arterial. Así, se estima que tras 15 años de evolución de la diabetes, desarrollarán neuropatía uno de cada 5 pacientes (20-30%) con diabetes mellitus tipo 2 (Sowers JR, Epstein M, 1995; Fuller JH, 1985). El ascenso progresivo de las cifras de presión arterial, junto a la presencia de microalbuminuria, el descenso del aclaramiento de creatinina y el aumento de la resistencia vascular renal, han sido considerados todos ellos como marcadores de neuropatía incipiente y de mortalidad precoz (Christensen , 1985; Viberti, 1988).

El hiperinsulinismo, a través de diferentes mecanismos, puede también contribuir a la aparición de hipertensión arterial. Así, la hipervolemia por el efecto antinatriurético de la insulina en el túbulo contorneado proximal, la estimulación del sistema nervioso simpático, las alteraciones del transporte catiónico de la membrana, y las alteraciones del sistema renina-angiotensina son algunos de los mecanismos que se han implicado en su desarrollo. La macroangiopatía con estenosis de la arteria renal también podría ser la causante

de algunos casos de hipertensión arterial, la cual acabaría por acelerar tanto la arteriosclerosis como la insuficiencia renal (Mogensen, 1982).

Finalmente se ha especulado que la aparición de nuevos casos de diabetes mellitus tipo 2 en el curso de la enfermedad hipertensiva podría relacionarse con el aumento progresivo del fenómeno de resistencia insulínica objetivado en las formas esenciales de hipertensión arterial, lo cual se podría exacerbar por determinados tratamientos como los diuréticos tiacídicos o los bloqueadores beta. Por el contrario, el tratamiento con antagonistas del calcio o con fármacos bloqueadores del sistema renina-angiotensina aumentaría el flujo arterial en el territorio músculo-esquelético y en el páncreas por su efecto vasodilatador con la consecuente mejoría en la utilización de glucosa por las células y retardo en la aparición de hiperglucemia (Gress, 2000; Sowers, 2000).

Figura 2: Fisiopatología de la HTA en la Diabetes Mellitus tipo 2



Algoritmo de fisiopatología de HTA en la DM tipo 2

1.3 COMPLICACIONES CRÓNICAS DE LA DIABETES Y SU RELACIÓN CON LA HTA

Bajo el término de complicaciones crónicas de la DM se agrupa un conjunto de procesos causados a largo plazo por alteraciones metabólicas características de la DM.

A.-COMPLICACIONES MACROVASCULARES

Denominamos complicaciones macro vasculares a aquellos cuadros en los que predomina la patología de los vasos de mediano y gran calibre y su principal causa de muerte es la aterosclerosis. Este término engloba la cardiopatía isquémica, la miocardiopatía diabética, la enfermedad cerebrovascular y la arteriopatía periférica

La DM es un factor de riesgo independiente para la aterosclerosis, y ello junto con la acumulación de otros factores de riesgo que se observan en el diabético explica que la macroangiopatía sea la principal causa de muerte en estos pacientes (más del 65%) (Tack *et al* , 1996).

Diversos factores patogénicos han sido implicados en la génesis de la macroangiopatía diabética (Moreno Esteban, López de la Torre, 2000).

A.-Hiperglucemia

La glucosa puede inducir lesión de la pared vascular a través de los siguientes mecanismos:

1.- *Glicación*. La acumulación de productos avanzados de la glicación (AGE) puede ocurrir por un aumento de su formación (por hiperglucemia) o una disminución de su eliminación, que en gran parte es llevada a cabo por sus receptores, uno de los cuales es muy parecido al que

internaliza acetil-LDL y LDL oxidasas (partículas fundamentales en la etiopatogenia de la arteriosclerosis). Hasta que punto este parecido tiene alguna responsabilidad en el desarrollo de complicaciones diabéticas está por determinar. Los AGE también pueden alterar la composición de las propias LDL, modificando así su metabolismo. Además la formación AGE en la pared vascular (que afecta a moléculas como el colágeno, proteoglicanos y fibronectina) provoca una menor adhesión y replicación endotelial y una mayor avidez de las estructuras de la pared por las lipoproteínas circulantes.

2.- *Vía del poliol*. El acumulo de sorbitol altera el funcionamiento de la célula endotelial.

3.- *Hipótesis auto-oxidativa*. El metabolismo de la glucosa puede inducir modificaciones oxidativas de los lípidos y las proteínas, entre ellas la LDL oxidasas, que pueden ser claves en el desarrollo de complicaciones diabéticas macrovasculares, por cuanto estas enzimas se acumulan en células basurero (scavenger) formando células espumosas, facilitando el quimiotactismo para monocitos circulantes, y con acción citotóxica sobre células endoteliales, todos los cuales son mecanismos importantes en la arteriosclerosis.

4.-*Activación de la proteín-quinasa C*. Conduce a una alteración en la producción endotelial de sustancias vasoactivas, con un incremento en la formación de endotelina y prostaglandinas vasoconstrictoras y un descenso en la síntesis de óxido nítrico.

B.- Hiperinsulinemia y/o resistencia insulínica

Ya explicada en el apartado que hace referencia a la fisiopatología de la hipertensión.

C.- Alteraciones de la hemostasia

En los pacientes diabéticos se ha objetivado un aumento de la adhesión y agregación plaquetarias, mayor producción de tromboxanos y

factores de crecimiento plaquetarios, aumento del fibrinógeno y otros factores de la coagulación con disminución de la actividad fibrinolítica y una pérdida de la deformabilidad eritrocitaria.

D.- Alteraciones en las lipoproteínas

La prevalencia de hiperlipemia en la DM tipo 2 es dos o tres veces la de la población general. El patrón de dislipemia que encontramos con mayor frecuencia en el diabético, consiste en una elevación de las concentraciones de VLDL-Tg y disminución de las cifras colesterol HDL. Aunque los niveles de colesterol LDL no sean modificados por la DM, hay un aumento en la proporción de LDL oxidadas y glicadas, que son lipoproteínas altamente aterogénicas (Grundy *et al*, 1977).

E.- Nefropatía diabética

La nefropatía en la DM tipo 2 no sólo predice el desarrollo de nefropatía diabética clínica, sino también la aparición de enfermedad cardiovascular. La microalbuminuria se asocia con un leve aumento de PA (10-15%) comparada con los valores de personas sanas, y existe una reducción de la dislipemia con la excreción urinaria de albúmina (UEA), que puede ser independiente o a través de otras alteraciones. La Apo(a) aumenta con la UEA, y se ha relacionado la UEA con la hiperinsulinemia y el crecimiento del ventrículo izquierdo.

F.- Otros.

Factores genéticos y étnicos, el estilo de vida (sedentarismo), hábitos tóxicos (sobre todo el tabaquismo) y el natural proceso del envejecimiento favorecen la aparición de la macroangiopatía

La enfermedad aterosclerótica en el paciente diabético es más frecuente, posee una evolución más rápida y de aparición más precoz que en el paciente no diabético, además su incidencia es más alta en mujeres.

Si tenemos en cuenta que la arteriosclerosis es una enfermedad generalizada, silente en sus fases iniciales y como los estudios de intervención sobre los distintos factores de riesgo cardiovascular han demostrado un claro beneficio en la población diabética (Huot *et al*, 1991), será necesario una búsqueda sistemática y periódica de síntomas y signos de macroangiopatía y una intervención agresiva de los factores de riesgo cardiovascular.

La cardiopatía isquémica:

La cardiopatía isquémica es la responsable del 75% de muertes en la DM (Grundy *et al*, 1977). La prevalencia estimada es del 12-20 % y en muchas ocasiones se halla presente en el momento del diagnóstico de la DM tipo 2. Además la cardiopatía isquémica en el paciente diabético posee unas características diferenciales al paciente no diabético: Síntomas atípicos (isquemia silente), lesiones más distales, doble incidencia en varones y triple en mujeres en relación con el individuo no diabético y mayor mortalidad. La presencia de hipertrofia ventricular izquierda o de bloqueo de rama izquierdo, pueden ser sugestivos de cardiopatía isquémica. El espacio QT prolongado es más frecuente que en la población general y diferentes trabajos lo han asociado con un aumento de mortalidad cardiovascular (Huot *et al*, 1991).

Los pacientes diabéticos con cardiopatía isquémica se benefician del mismo tratamiento que los pacientes sin diabetes mellitus. Existen estudios que han demostrado el beneficio de la administración de betabloqueantes después de un infarto de miocardio para reducir la mortalidad.

La arteriopatía periférica

La arteriopatía periférica afecta a más del 20% de los diabéticos tipo 2. Su presencia aumenta el riesgo de amputación y muerte cardiovascular (APVDD, 1993). La clínica de claudicación intermitente es una manifestación tardía y tiene una baja especificidad a la hora de detectar arteriopatía periférica. Por este motivo la exploración tiene una gran importancia en el diagnóstico precoz. Se deberá tener en cuenta que la claudicación se considera

grave cuando aparece en una distancia inferior a los 150 metros, cuando es invalidante o cuando progresa rápidamente. Tanto el *dolor en reposo* como la *gangrena seca* suelen comenzar en el primer dedo del pié. Existen también características que diferencian la arteriopatía periférica del paciente diabético en relación al paciente no diabético: Afectación multisegmentaria, colaterales afectas y vasos tibiales, peroneos y pequeños vasos (en los pacientes no diabéticos la enfermedad aterosclerótica afecta a un solo segmento con colaterales respetadas y existe una mayor incidencia en aorta y vasos iliofemorales).

La inspección de los pies con palpación de pulsos pedios y tibiales posteriores y femorales cuando exista anomalía en los anteriores así como la realización de doppler de extremidades inferiores cuando exista disminución de los mismos, úlceras en pies o dolor en extremidades inferiores de etiología desconocida disminuirá la aparición de complicaciones. La determinación del índice tobillo/brazo (ITB) tiene una elevada especificidad en Atención Primaria, pero un ITB alto no descarta arteriopatía periférica, ya que la calcificación de las arterias es muy frecuente en este tipo de pacientes y puede dar resultados falsamente elevados. Como tratamiento y objetivo específico de esta patología será promover el ejercicio físico para estimular la circulación colateral, andar hasta que se inicie la clínica, descansar y reanudar la marcha. La pentoxifilina no ha demostrado mejorar el pronóstico.

El accidente cerebro vascular (ACV)

La prevalencia de ACV es más elevada entre los pacientes diabéticos(6%), ya que incidencia de enfermedad cerebrovascular en el diabético es dos a tres veces mayor que en el paciente no diabético; sin embargo, no es una manifestación frecuente, posiblemente porque los pacientes diabéticos mueren antes por otras complicaciones (Bell, 1994). Los antecedentes de ACV se descubren mediante una historia clínica detallada interrogando sobre episodios clínicos compatibles con accidentes isquémicos transitorios (AIT) y auscultar carótidas para detectar la presencia de soplos.

Otras estenosis arteriales

La estenosis de la arteria renal y el aneurisma de aorta abdominal presentan también una mayor prevalencia en el diabético

La miocardiopatía diabética

La miocardiopatía diabética es una entidad nosológica específica de la DM.

Se caracteriza por hipertrofia miocelular y fibrosis miocárdica, así como por defectos en el transporte del calcio y el metabolismo de los ácidos grasos y de las proteínas contráctiles del miocardio.

Clínicamente se comporta como una miocardiopatía restrictiva; su hallazgo más frecuente es la disfunción diastólica y su tratamiento radica en el control glucémico y tratamiento de la HTA y cardiopatía isquémica si coexistiesen.

B.-COMPLICACIONES MICROVASCULARES

La microangiopatía diabética se define como la afectación de los pequeños vasos producida por la DM y, a diferencia de la macroangiopatía, es característica de esta enfermedad.

Numerosos estudios han demostrado una relación causa-efecto entre la hiperglucemia y la aparición de microangiopatía, por lo que un mal control glucémico y un tiempo prolongado de exposición de la DM favorecen las alteraciones microvasculares. Aún así, no todos los pacientes diabéticos desarrollan microangiopatía (a pesar de un mal control en algunos) ni la microcirculación de diversos órganos se afecta de forma simultánea, lo que sugiere otros mecanismos patogénicos que actúan de diversa forma sobre diferentes órganos.

Existen varias hipótesis fisiopatológicas para explicar la génesis de la lesión microvascular en el diabético:

1.- Glicación de proteínas:

Se denomina glicación al proceso de glicosilación no enzimática de una proteína. La hiperglucemia conduce a la glicación de diversas proteínas intra y extracelulares en una serie de reacciones secuenciales, originando los productos de glicación avanzada (AGE, del inglés Advanced Glycation End-products) (Villaverde, 1982). Hay múltiples estudios que relacionan la acumulación de AGE con el desarrollo de complicaciones diabéticas (Hanssen 1998).

2.- Vía del poliol

Se trata de una ruta alternativa en el metabolismo de la glucosa, en la que ésta se reduce a sorbitol por la acción de la aldosa reductasa, siendo el sorbitol posteriormente oxidado a fructosa mediante la enzima poliol deshidrogenasa. Aunque inicialmente se propuso que el sorbitol actuaba por efecto osmótico, esta hipótesis tiene cada vez menos partidarios. El sorbitol se acumula en el medio intracelular, altera la captación de mioinositol y reduce la concentración intracelular de este último, que ejerce múltiples perturbaciones celulares que pueden conducir al desarrollo de complicaciones diabéticas. Este mecanismo patogénico ha sido implicado en el desarrollo de cataratas, polineuropatía, nefropatía y retinopatía diabéticas.

3.- Activación de la protein-quinasa C.

La glucosa puede ser metabolizada a DAG en varios tejidos. El DAG activa a la protein-quinasa C, que es el mediador de múltiples acciones de importancia etiopatogénica para las complicaciones diabéticas crónicas ⁽³¹⁾: aumento de la síntesis de ADN y tasa de crecimiento de células vasculares;

incremento de la insulina y receptores de factor de crecimiento; aumento de la contracción del músculo liso; incremento de la respuesta del AMPc a diferentes hormonas en células vasculares, entre otras, que pueden relacionarse con los cambios hemodinámicos renales y retinianos. Inhibidores de la activación del DAG o de la protein-quinasa C pueden mejorar cambios incipientes de la nefropatía y las retinopatías diabéticas en animales.

4.-Hipótesis hemodinámica

Se basa en la observación de las alteraciones funcionales que aparecen precozmente en los capilares sanguíneos. El aumento del flujo capilar y una alteración en el mecanismo de autorregulación microvascular producen un incremento en la presión hidrostática capilar, la cual, en conjunción con un aumento de la permeabilidad, conduce a una hiperfiltración capilar. La hipótesis hemodinámica es el mecanismo fisiopatológico más aceptado para explicar la aparición de nefropatía diabética.

La retinopatía diabética

La ***retinopatía diabética*** se encuentra en el paciente diabético en el momento del diagnóstico en un 20 % y afecta a más del 60% de los diabéticos a los 20 años de evolución (Aiello *et al*, 1998) En los países industrializados es la causa más frecuente de ceguera. La Retinopatía diabética se relaciona con el grado de control glucémico, los años de evolución y la presencia de microalbuminuria y de presión arterial (ADA, 2000). En el estudio UKPDS el control estricto de la glucemia y de la HTA consiguió importantes reducciones de la progresión de la retinopatía diabética (Hansson *et al*, 1998). La retinopatía diabética forma parte de la oftalmopatía diabética que incluye también la afección de otras estructuras del ojo, que no parecen tener tanta relación con el control tensional (catarata, glaucoma y otras)

El tratamiento específico de la Retinopatía diabética es la fotocoagulación que sólo evita la progresión acelerada cuando la retinopatía se encuentra en una fase ya avanzada. De hecho está indicada en la retinopatía preproliferativa, proliferativa y edema macular, y puede reducir la pérdida grave de visión en un 50-60% si se trata de un edema macular y hasta en un 90 % en la retinopatía proliferativa (Vijan *et al*, 2000). Cuando una hemorragia vítrea no se resuelve en pocos meses está indicada la vitrectomía.

Como objetivos terapéuticos y de prevención para la Retinopatía Diabética habrá que tener un correcto control glucémico, dislipémico y de la HTA. También está recomendado el cese del tabaco.

Nefropatía diabética:

La ***nefropatía diabética*** es una de las principales causas de mortalidad y de morbilidad en el paciente diabético. Afecta a un 30-50 % de los pacientes diabéticos tipo 1 y a un 5-10% de los diabéticos tipo 2. Como la prevalencia de la diabetes tipo 2 es aproximadamente diez veces la tipo 1, el número de pacientes que llegan a insuficiencia renal terminal se asemeja en ambos tipos (GEENDIAB, 1998)

La incidencia y prevalencia de Insuficiencia Renal Terminal (IRT) por nefropatía diabética varía sustancialmente de un país a otro; en EE.UU. es una de las primeras causas de IRT, representando un 30% del total (de ese porcentaje, la mitad son diabéticos tipo 1), mientras que en Europa se aproxima al 13%, un 60 % de los cuales son tipo 1 (Raine, 1993).

El deterioro renal en el paciente diabético es un proceso progresivo en el tiempo y que clínicamente se manifiesta en varias fases. Inicialmente se produce una pérdida de albúmina por el riñón que oscila entre el 20 y 200 mg/l (entre 30 y 300 mg en orina de 24 horas), técnicamente no detectable en tiras reactivas de proteinuria y que constituye *la fase de microalbuminuria*. La microalbuminuria constituye un marcador de riesgo cardiovascular independiente, así como un factor de riesgo de progresión a nefropatía (ADA, 2000). Cuando la albuminuria supera los 300 mg./24 horas (*fase de macroalbuminuria*), se puede detectar mediante tiras convencionales de proteinuria. En esta fase la proteinuria total es superior a 500 mg en 24 horas y constituye la fase de *Nefropatía establecida o clínica*, independientemente de los valores de creatinina. Por último, cuando el deterioro renal es muy avanzado se produce una elevación progresiva de la creatinina plasmática constituyendo la *fase de insuficiencia renal*. (>1,4 mg/dL en la mujer y 1,5 en el varón)

El tratamiento específico de la ND deberá iniciarse en la fase de microalbuminuria, ya que es la fase más fácilmente reversible y la primera que es fácilmente detectable en la clínica:

1.-Los IECA han demostrado un efecto favorable sobre la progresión de excreción urinaria de albúmina al disminuir la TA e independientemente de su efecto hipotensor (Molicth, 1994).

2.-Restricción proteica: 0,6-0,8 mg/kg/día en la fase de macroalbuminuria.

3.-Evitar los fármacos nefrotóxicos, analgésicos y contrastes yodados.

4.-Tratamiento de las infecciones del tracto urinario y de la bacteriuria asintomática.

5.- Conseguir un óptimo control glucémico.

La medida más eficaz para disminuir la excreción urinaria de albúmina la constituye el estricto control de la HTA ($\leq 130/85$) (Molichth, 1994)

Neuropatía diabética:

Cuando hablamos de neuropatía diabética nos referimos habitualmente a la alteración neurológica periférica (somática y autonómica).

Se excluyen las alteraciones neurológicas centrales, que son las complicaciones agudas (coma, cuadros comiciales, etc..) o macrovasculares (secuelas de accidentes cerebrovasculares agudos).

La polineuritis distal simétrica es la complicación crónica más frecuente de la diabetes (62%) (Vinik *et al*, 1992). La forma clínica más habitual es la sensitiva-motora en extremidades inferiores (ADA, 1999).

La neuropatía autonómica afecta al 20-40 % de los diabéticos tipo 2. La afección más grave es la cardiovascular ya que se asocia a un aumento de muerte súbita, arritmias cardíacas e isquemia miocárdica silente. El pronóstico es malo: un 50 % de los pacientes fallecen en los 2-5 años siguientes al diagnóstico. Son frecuentes también los síntomas gastrointestinales (gastroparesia, diarrea), genitourinarios (impotencia e incontinencia), hipotensión ortostática, hipoglucemias inadvertidas y episodios de sudación gustativa.

La prevalencia de neuropatía diabética aumenta con el tiempo de evolución de la diabetes, con la edad del paciente y con el mal control glucémico. La extensión y severidad de la neuropatía diabética se relaciona con el grado y duración de la hiperglucemia.

En el momento del diagnóstico y anualmente debe realizarse una evaluación clínica de la neuropatía distal y autonómica que incluirá (GEDAPS, 2000) además de la anamnesis y exploración, la toma de PA en

decúbito y en bipedestación al minuto (hipotensión ortostática si la diferencia en la PAS >30 mmHg) y el diagnóstico de neuropatía autonómica cardiovascular se establece a partir del estudio de los reflejos cardiovasculares (variaciones en el intervalo R-R” en la respiración profunda y en la maniobra de Valsalva) (Gimbert *et al.* 1997).

1.4 RIESGO CARDIOVASCULAR EN EL HIPERTENSO DIABÉTICO.

La asociación de ambos procesos es de gran trascendencia clínica, pues contribuye de forma sustancial a incrementar la mortalidad global de la población de los países industrializados, tratándose de un problema sanitario que requiere un reconocimiento precoz y una respuesta terapéutica enérgica (tabla 3).

La diabetes por sí misma se asocia a un considerable riesgo cardiovascular (Kannel WB, 1979; Fuller JH, 1980; Pan WH, 1986; Butler WJ, 1985; Abbott RD, 1987). Así, en el estudio Framingham, la mortalidad por infarto agudo de miocardio se presentó con una incidencia superior al doble en la población diabética, en comparación con la no diabética (García, 1974). Los factores que potencialmente contribuyeron a su desarrollo fueron, además de la hipertensión arterial, el grado de control metabólico, las alteraciones en el funcionamiento plaquetario, las anomalías en los lípidos circulantes y la obesidad. Un posterior estudio observacional ha mostrado que la mortalidad cardiovascular después de haber padecido un infarto de miocardio es 7,5 veces superior entre la población diabética que entre los no diabéticos (Haffner , 1998). Además, la incidencia de mortalidad cardiovascular es tres veces superior entre los diabéticos que han padecido un infarto agudo de miocardio que entre aquellos que no son diabéticos.

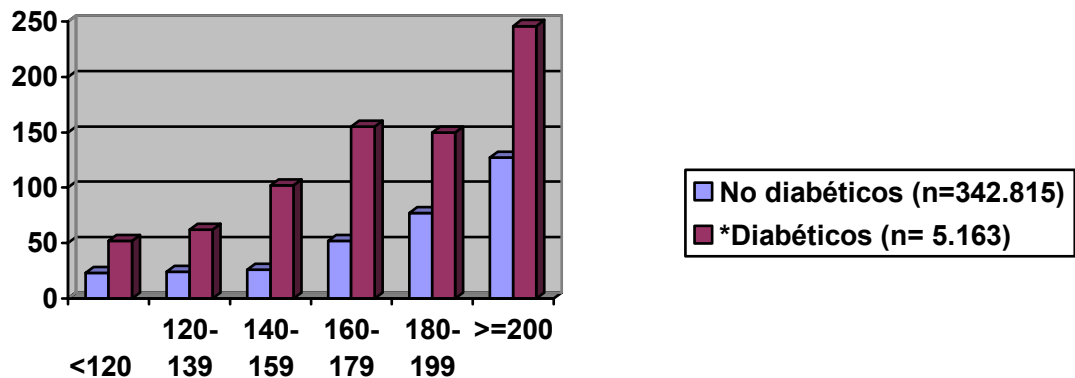
El estudio MR-FIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial, 1990), analizó los posibles factores de riesgo que contribuyen a la elevada prevalencia de la enfermedad cardiovascular en la población con diabetes tipo 2. Algo más de 5000 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 fueron seguidos durante 12 años y comparados con más de 350000 sujetos normoglucémicos. La prevalencia de la mortalidad cardiovascular después de 12 años de seguimiento fue casi 3 veces superior en varones diabéticos que en no diabéticos, de manera independiente a presión sistólica, edad, colesterol, grupo étnico y consumo de tabaco. El estudio también confirmó que la hipertensión sistólica, la hipercolesterolemia y el tabaquismo son predictores independientes de mortalidad y que la presencia de uno de estos factores de riesgo confiere un

mayor impacto en la mortalidad cardiovascular en las personas con diabetes que en aquellas normoglucémicas (figura 2).

También la incidencia de accidente cerebrovascular como de isquemia cerebral transitoria es mucho mayor entre los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial respecto a los sujetos sin dichas patologías. La National Stroke Association (1991) publica una serie de factores de riesgo potencialmente modificables para el accidente cerebrovascular isquémico, en los que la hipertensión arterial multiplica por seis el riesgo de padecer un episodio isquémico cerebral y tiene una prevalencia del 35%. Por su parte, la diabetes mellitus tipo 2 aumenta el mismo riesgo entre dos y cuatro veces con una prevalencia del 4-6%.

Figura 3. Mortalidad cardiovascular en relación con la presión sistólica en varones con y sin diabetes mellitus tipo2 en el estudio MRFIT.

Tasa por 10.000 pacientes/año



Presión arterial sistólica (mmHg)

*RR en diabéticos:
de 1,9(<120) a
4,4(>200)

2. HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y DIABETES TIPO 2: TRATAMIENTO.

2.1 INTRODUCCIÓN.

Como se ha descrito con anterioridad, la hipertensión arterial (HTA) y la diabetes tipo 2 se asocian muy a menudo en la clínica, de forma que más de la mitad de los diabéticos tipo 2 son hipertensos, y del 10 al 15 % de los hipertensos esenciales presentan diabetes mellitus tipo 2 (Estudio Al Andalus, 1993). Además, existe una gran agregación de otros factores de riesgo vascular en el paciente con diabetes tipo 2 e HTA, o a la inversa (síndrome metabólico), que incrementan exponencialmente el riesgo vascular.

Estas circunstancias, con sus consecuencias etiopatogénicas y fisiopatológicas, favorecen que estos pacientes presenten un alto riesgo cardiovascular. Además, la presencia de HTA en un diabético tipo 2 es un factor favorecedor, y sobre todo, acelerador de la progresión de lesiones microangiopáticas retinianas y renales.

Con esta perspectiva, es evidente que el objetivo en el hipertenso diabético tipo 2 es reducir el riesgo vascular global y contribuir tanto en el retardo como en el enlentecimiento del desarrollo de complicaciones microangiopáticas. De ahí que el enfoque terapéutico debe ser multifactorial y tanto el tratamiento farmacológico como las medidas higiénico-dietéticas deben desempeñar un papel fundamental en la consecución de los objetivos terapéuticos.

2.2 OBJETIVOS TERAPÉUTICOS.

Considerando el enfoque anterior, diferentes comités de expertos recomiendan conseguir una serie de objetivos terapéuticos (tabla 3) como:

1. Controlar la hiperglucemia manteniendo valores de hemoglobina glicosilada $< 7\%$ y, si es posible, procurar que la glucemia a las dos horas posprandiales sea inferior a 200 mg/dL.
2. Conseguir un estricto control de la presión arterial (PA) durante las 24 horas del día por debajo de 130/85 mmHg; incluso PA $< 125/75$ mmHg, en caso de presencia de proteinuria ≥ 1 g/24 horas.
3. Mantener los valores de colesterol LDL por debajo de 130 mg/dL (en el caso de la prevención secundaria por debajo de 100 mg/dL) y triglicéridos inferiores a 150 mg/dL.
4. Abstenerse del consumo de tabaco.
5. Evitar la obesidad (global y central).

Tabla 3. Objetivos terapéuticos en el paciente hipertenso diabético tipo 2

- | |
|---|
| <p>1. Control de la presión arterial: PA < 130/85 mmHg
Si proteinuria ≥ 1g/24 = PA < 125/75 mmHg</p> <p>2. Control glucémico : Hemoglobina glicosilada < 7%
Si es posible ; glucemias posprandiales alas 2 h < 200 mg/dL</p> <p>3. Control de la dislipemia:
Colesterol LDL < 150 mg/dL
Triglicéridos <150 mg/dL</p> <p>4. Abstención del tabaco</p> <p>5. Evitar la obesidad (global y central)</p> |
|---|

2.3 TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO.

Las modificaciones dietéticas y el estilo de vida son imprescindibles, no sólo para conseguir los objetivos terapéuticos sino también para disminuir los requerimientos farmacológicos (tabla 4).

El aporte calórico debe adecuarse a la situación clínica y a la actividad física desarrollada por el paciente, además debe reducirse la ingesta de glúcidos refinados que deben sustituirse por polisacáridos. De todas formas, las modificaciones en la contribución de los distintos principios inmediatos al aporte calórico total deberán realizarse de forma individual y estarán marcados por la presencia o no de dislipemia o de insuficiencia renal.

Tabla 4. Beneficios del tratamiento no farmacológico en el hipertenso diabético tipo 2

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">1. Contribución a la reducción global del riesgo cardiovascular2. Retardo en la aparición y progresión de lesiones microangiopáticas3. Reducción de los requerimientos farmacológicos |
|--|

Es muy importante que se efectúe el seguimiento del exceso ponderal para de esta forma, proceder al control de la hiperglucemia y de la presión arterial. El control de la obesidad (global y central o androide) y el sobrepeso mediante restricción calórica en la dieta, y la práctica regular de ejercicio físico (al menos 3 horas semanales) son las medidas universales recomendables para estos pacientes y los principales contribuyentes a la disminución de los requerimientos farmacológicos. Por ello, dadas las dificultades para conseguir su puesta en práctica por los pacientes, en un plazo prolongado, es necesario concienciarles de los beneficios. El hipertenso diabético tipo 2 puede ser considerado como individuo sensible a la sal, puesto que el sodio (Na^+) desempeña un importante papel en la fisiopatología de la HTA asociada a la diabetes tipo 2 y otros estados de insulinoresistencia. El aporte de cloruro sódico no debe ser superior a 4-6 g/día.

En todo paciente hipertenso, una dieta equilibrada en aporte de calcio, potasio, vitaminas y fibras parece tener efectos cardiosaludables y ayudar al control de la PA. En caso de consumir bebidas alcohólicas, el consumo debe ser siempre moderado (inferior a 15 g en la mujer y 30 en el varón).

Mención especial merece el abandono del hábito tabáquico. El tabaco acelera tanto el desarrollo y la aparición de complicaciones vasculares arterioscleróticas como la progresión de lesiones microangiopáticas (neuropatía y retinopatía diabéticas).

2.4 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA DIABETES TIPO 2

Fisiopatológicamente en la diabetes tipo 2 existe un estado de resistencia periférica a la acción de la insulina e hiperinsulinismo secundario por lo que todas las medidas terapéuticas van a ir dirigidas a incrementar el aprovechamiento periférico celular de la glucosa, ya sea mejorando la sensibilidad a la acción de la insulina o la captación celular de glucosa por acción de la insulina. Aparte de las medidas no farmacológicas (dieta, control del exceso ponderal y ejercicio físico), las alternativas terapéuticas para el control glucémico están recogidas en la tabla 5.

Tabla 5. Tratamiento farmacológico antidiabético

1. Antidiabéticos orales:

- Inhibidores de la alfa-glucosidasa (miglitol, acarbosa)
- Sulfonilureas
- Glitazonas
- Biguanidas
- Otros: repaglinida

2. Insulinoterapia

Los inhibidores de la alfa-glucosidasa (miglitol y acarbosa) enlentecen la absorción de glucosa a través de la barrera intestinal. Mejoran los resultados de la dieta, ayudando a la acción de antidiabéticos orales e insulina. No producen hipoglucemia *per se*, pero cuando se asocian a sulfonilureas o insulina hay que tener en cuenta que si se produce una hipoglucemia ésta no puede tratarse con disacáridos, sino que debe utilizarse glucosa pura. Una proporción importante de pacientes presentan intolerancia digestiva (meteorismo, diarrea, etc...).

Entre los antidiabéticos orales destacan las sulfonilureas, las biguanidas y, recientemente, las glitazonas. Las biguanidas mejoran la sensibilidad a la insulina y acompañan a su acción hipoglucemiante un efecto reductor de la PA y de la trigliceridemia. Son de especial indicación en pacientes diabéticos obesos o con sobrepeso. Similares efectos parecen tener las glitazonas, si bien su experiencia es aún limitada en la práctica clínica. Recientes hallazgos

experimentales en animales sugieren que la troglitazona puede intervenir en el retardo de la progresión de la glomerulosclerosis en la diabetes tipo 2 (McCarthy *et al*, 2000). En caso de resistencia a la monoterapia, pueden usarse tratamientos combinados tipo sulfonilurea-biguanida o sulfonilurea-insulina (secuencial o simultánea) de forma individualizada, etc...

En caso de resistencia a estas opciones farmacológicas previas estaría indicada la insulino terapia.

Dada la relativa frecuencia con que estos pacientes pueden presentar insuficiencia renal conviene recordar que tanto la insulina como la mayoría de las sulfonilureas (excepto la gliquidona) son de eliminación renal, por lo que se deberá ajustar la dosis de insulina y, a causa del riesgo de hipoglucemias graves, se deberá evitar las sulfonilureas, salvo la gliquidona de eliminación hepática. Del mismo modo en esta situación, se deberá evitar, en la medida de lo posible, el uso de biguanidas por el riesgo de acidosis láctica. Con un filtrado glomerular menor de 30 mL/min debe utilizarse siempre insulina.

2.5 TRATAMIENTO DE LAS DISLIPEMIAS

Con frecuencia el hipertenso diabético tipo 2 presenta dislipemia. En especial, dislipemia mixta o hipertrigliceridemia con colesterol HDL bajo y, en menor medida, hipercolesterolemia. Con independencia de estas formas, cada vez tiene más relevancia patogénica en el diabético el aumento de la lipemia posprandial, proceso que va unido a una tasa elevada de quilomicrones y, asimismo, a un alto valor de partículas LDL densas y pequeñas con una gran acción aterogénica.

Distintos subestudios de intervención con estatinas o gemfibrocilo han mostrado los beneficios de la reducción de cLDL y triglicéridos en la disminución de la mortalidad cardiovascular en diabéticos. Como se indicó al principio del capítulo, los objetivos en la prevención primaria de estos pacientes serían conseguir valores de cLDL inferiores a 130 mg/dL (en la prevención secundaria, el objetivo terapéutico sería conseguir un cLDL <100 mg/dL) con el uso preferentemente de estatinas, y de triglicéridos por debajo de 150 mg/dL con uso de fibratos, y si el valor de triglicéridos no es muy elevado, con estatinas de última generación, tipo atorvastatina.

Hay que resaltar que los fármacos hipolipemiantes, además de su acción antiaterosclerótica, ayudan al control de la PA.

2.6 USO DE ANTIAGREGANTES

Con independencia de aquellos pacientes en los que estuviera indicada la antiagregación plaquetaria en la prevención secundaria, las características clínicas del hipertenso diabético tipo 2, con frecuencia mayor de 50 años, le convierten en un paciente de alto riesgo en el que, como ha mostrado el estudio HOT (Hypertension Optimal Treatment, 1998), estaría indicada la antiagregación plaquetaria en la prevención primaria, en especial referida a la prevención de la mortalidad por cardiopatía isquémica.

Como antiagregantes pueden utilizarse ácido acetilsalicílico (dosis bajas de 75-100 mg/día), triflusal, ticlopidina o clopidogrel.

2.7 TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL.

La HTA es el factor de riesgo, de carácter modificable, más importante asociado a la diabetes tipo 2; de ahí la importancia de su adecuado control.

Aspectos diferenciales sobre la regulación de la PA en el diabético tipo 2.

La PA en el diabético tipo 2 ofrece unas características especiales que conviene considerar para establecer el tratamiento (tabla 6). Así la importancia de la PA sistólica y la presión de pulso se magnifica en el paciente diabético frente al no diabético, quizá por un envejecimiento más rápido del árbol vascular con disminución de la distensibilidad arterial. Ello explicaría por qué los diabéticos, con cualquier valor de PA, presentan más HVI (hipertrofia ventricular izquierda) e insuficiencia cardíaca que los no diabéticos. A menudo, estos pacientes experimentan pérdida de los mecanismos de autorregulación de flujo sanguíneo, incluso con moderada elevación de la PA, induciendo hipertensión microvascular y acelerando el curso de las lesiones microangiopáticas. Asimismo, otros mecanismos reguladores que implican fallos en la actividad neurovegetativa, incluso antes de establecerse la HTA, pero sobre todo cuando se establece el daño renal por la diabetes, favorecen que la PA nocturna no descienda suficientemente (perfil *non dipper*) con el incremento del riesgo cardiovascular que ello implica.

Tabla 6. Aspectos diferenciales sobre la regulación de la PA en el hipertenso con diabetes tipo 2.

- 1. Pérdida acelerada de la distensibilidad vascular que conduce a un incremento precoz de la PA sistólica y de la PA de pulso.**
- 2. Pérdida de los mecanismos de autorregulación del flujo sanguíneo, favoreciendo la hipertensión microvascular.**
- 3. Ausencia del descenso nocturno de la PA (perfil *non-dipper*)**

Evidencias de los beneficios de la reducción de la PA sobre la morbimortalidad cardiovascular y las complicaciones microangiopáticas.

Actualmente se dispone de un reducido número de estudios prospectivos de intervención (placebo-control o activo-control) diseñados especialmente

para hipertensos diabéticos; no obstante, los resultados de estos escasos estudios y subestudios son bastante clarificadores.

En cuanto a los efectos sobre morbimortalidad cardiovascular, los resultados de los estudios disponibles indican que la reducción de la PA, en relación directa con su intensidad, se traduce en una disminución significativa de las complicaciones y las muertes cardiovasculares, más acusada en la población hipertensa diabética que en la no diabética. Esta reducción depende fundamentalmente del grado de descenso conseguido en la PA y, en menor medida del tipo de antihipertensivo usado. No obstante, existen diferencias en el enfoque y la tolerancia de los distintos grupos terapéuticos.

En el Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP, 1991) los pacientes diabéticos que recibieron tratamiento diurético obtuvieron una reducción significativa del riesgo relativo de ACV (accidente cerebrovascular), cardiopatía isquémica (mortal y no mortal) y procesos cardiovasculares mayores, frente a los pacientes tratados con placebo. Además, en ellos la reducción del riesgo absoluto para todos los episodios cardiovasculares mayores fue dos veces superior.

En el UK Prospective Diabetes Study (UKPDS, 1998), 1148 hipertensos con diabetes tipo 2 fueron asignados a un grupo control estricto de PA (media 144/82 mmHg) frente a otro grupo control menos estricto (media 154/87 mmHg). En comparación con este grupo, el primero (usando captopril o atenolol) consiguió una diferencia en la reducción de ACV totales del 44% y del 56% en el desarrollo de insuficiencia cardíaca. El control más estricto de la PA consiguió una reducción del riesgo para cualquier “end-point” del 24% ($p < 0,005$) frente a una reducción de sólo el 12% ($p < 0,03$) conseguida con el control estricto de la glucemia.

En el Systolic Hypertension in Europe Trial (SIST-EUR, 1999) los ancianos diabéticos tratados con nitrendipino redujeron frente a placebo, la mortalidad total el 55%, y la cardiovascular el 76%. La reducción de riesgo para todos los episodios fue del 62% ($p < 0,002$) en ancianos diabéticos frente al 25% ($p < 0,02$) en la población no diabética.

Por último, en el Hypertensin Optimal Treatment (HOT, 1998), 1500 diabéticos fueron aleatoriamente distribuidos en tres grupos con objetivos de

PA diastólica <90, 85 y 80 mmHg. Los pacientes adscritos al tercer grupo en comparación con el primero redujeron el porcentaje de ACV en el 30%, la morbilidad cardiovascular el 51% y la mortalidad cardiovascular el 67%.

Referente a los efectos sobre las complicaciones microangiopáticas, la contribución de la HTA parece más importante que la hiperglucemia en el desarrollo de la retinopatía y la neuropatía diabéticas. De hecho, como el UKPDS ha demostrado, aunque tanto el control de la PA como el de la glucemia, retrasan el comienzo y la progresión de estas complicaciones, sin embargo, en este estudio, una disminución de 10 mmHg en la PA sistólica fue tres veces más efectiva que el control de la glucemia en la reducción de la microangiopatía. Aunque, con independencia del agente usado, lo fundamental es el control de la PA, los bloqueadores del sistema renina-angiotensina (IECA y ARA-II) manifiestan beneficios protectores adicionales que van más allá de la reducción de la PA.

Ventajas e inconvenientes de los distintos grupos terapéuticos.

Partiendo de la evidencia de que lo primordial es controlar estrictamente la PA, todos los grupos de antihipertensivos son válidos para el tratamiento de la HTA en el diabético tipo 2. No obstante, considerando las características fisiopatológicas y clínicas de los pacientes, las propiedades farmacológicas y el perfil de seguridad de los distintos agentes es necesario hacer una elección individualizada, considerando sus ventajas e inconvenientes en cada caso.

-Diuréticos: En el estudio SHEP (Crub *et al*, 1991) dosis bajas de diuréticos (Clortalidona) se mostraron efectivas en la prevención de efectos cardiovasculares, tanto cerebrales como cardíacos, en ancianos con diabetes tipo 2 e HTA sistólica aislada. No obstante, un reciente metaanálisis muestra que los diuréticos en los paciente hipertensos diabéticos son menos eficaces que en la población no diabética en la reducción de la morbimortalidad cardiovascular, pero no en la mortalidad total ni en los episodios coronarios no fatales.

Desde el punto de vista práctico su vigencia en el control del hipertenso diabético es absoluta y su empleo, en combinación con otros agentes, es

crucial para conseguir el control de la PA en la mayoría de estos pacientes, dado el papel que el sodio representa en esta forma de HTA y la deficiente adherencia, en general, a la dieta hiposódica.

-Bloqueadores beta: Aunque son evidentes sus beneficios en la prevención secundaria de la cardiopatía isquémica y la insuficiencia cardíaca (en este caso asociados a IECA y diuréticos), no son fármacos de primera elección en el paciente hipertenso, salvo en presencia de cardiopatía isquémica. Aunque vinculado en gran medida a su mayor o menor cardioselectividad, a menudo, no son bien tolerados en muchos diabéticos hipertensos (enmascaran los síntomas de la hipoglucemia, aumentan los síntomas de claudicación intermitente y aumentan la disfunción sexual), y en una reciente publicación (ARIC Study, 2005) en que se analizaban datos de la población hipertensa, con un seguimiento de 6 años, son los bloqueadores beta, y no las tiacidas, los que confieren un riesgo del 28% de desarrollar diabetes. Sin embargo este estudio no es definitivo ya que presenta limitaciones importantes, como no conocer la dosis y los tipos de bloqueadores beta usados, así como el tiempo total de tratamiento con los distintos grupos terapéuticos.

-Bloqueadores alfa: Son fármacos con un excelente perfil para su utilización, ya que mejoran la resistencia a la insulina y tienen efectos beneficiosos sobre el perfil lipídico. Aunque su indicación en monoterapia no es de primera elección, sí que lo es el uso en combinación con cualquiera de los demás grupos terapéuticos por el incremento de la eficacia antihipertensiva.

-Antagonistas del calcio: En la actualidad existe controversia acerca de la utilidad de estos agentes en el hipertenso diabético. Diversos metaanálisis y ensayos clínicos han cuestionado sus beneficios sobre todo respecto al riesgo de presentar complicaciones isquémicas cardíacas (infarto de miocardio o angina). Estudios como ABCD (Apropiate Blood Pressure Control in Diabetics, 2000) o FACET (Fosilopril versus Amlodipine Cardiovascular Event Trial, 1998)) muestran resultados donde la incidencia de un infarto de miocardio fue mayor con antagonistas del calcio (nisoldipino y amlodipino) que con IECA (enalapril y fosinopril). Sin embargo ambos estudios presentan limitaciones y sesgos que restan valor a sus conclusiones.

Otros estudios como el SYST-EUR (1997) o el HOT (1998), cuya medicación base fue el nitrendipino y felodipino respectivamente, muestran en sus subpoblaciones de hipertensos diabéticos una gran efectividad terapéutica en la reducción de la morbimortalidad cardíaca.

Posiblemente los resultados del estudio ALLHAT (2002) (Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack) donde se incluyen algo más de 14.000 diabéticos, asignados de forma aleatorizada a recibir amlodipino, lisinopril, doxazosina o clortalidona aporten datos más aclaratorios sobre el papel de estos agentes en el hipertenso diabético. Como quiera que sea, tanto las dihidropiridinas (DHP) de acción prolongada como especialmente las no DHP, tipo verapamil o diltiacem desempeñan un papel importante de estos pacientes utilizados solos o de forma especial, en combinación con ARA-II o IECA no sólo por su sinergia antihipertensiva sino también por haber demostrado beneficios en la protección renal de estos pacientes. Su limitación sigue siendo la tolerancia clínica (efectos secundarios dependientes de vasodilatación con DHP, el estreñimiento y los trastornos del ritmo cardíaco con verapamil o diltiacem).

-Fármacos bloqueadores del sistema renina-angiotensina (SRA): Tanto los IECA como los ARA II desempeñan un papel importante en el tratamiento del hipertenso diabético tipo 2 por las implicaciones fisiopatológicas que la activación del SRA tiene en el desarrollo de las complicaciones macro y microangiopáticas de estos pacientes (tabla 7).

Tabla 7. Contribución fisiopatológica de la angiotensina II al desarrollo de la neuropatía diabética

EFFECTOS HEMODINÁMICOS:

- 1. Vasoconstricción sistémica y renal**
- 2. Hipertensión arterial aislada e hipertensión intraglomerular con aumento de permeabilidad capilar**
- 3. Contracción de células mesangiales**

EFFECTOS NO HEMODINÁMICOS:

- 1. Hipertrofia e hiperplasia mesangial**
- 2. Efecto fibrótico**
- 3. Efecto en producción de citocinas y aniones superóxidos**

Respecto a los IECA existe evidencia acumulada de su beneficio en la prevención cardiovascular de hipertensos diabéticos, incluso con reducciones mínimas de PA (estudio MICRO-HOPE, 2000) y sus ventajas frente a otros grupos terapéuticos. En un metaanálisis de Pahor et al, incluyendo los pacientes de los estudios FACET (1998) y ABCD (2000), así como los diabéticos del estudio CAPP (Captopril Prevention Project, 1999), con similar grado de control de la PA, la glucemia y el colesterol, se observa cómo, con excepción del ACV, existen diferencias a favor de los IECA en la reducción de la mortalidad total (62%), la aparición de episodios cardiovasculares (51%) y la frecuencia de infarto de miocardio (63%). Estas diferencias no se observan en el estudio UKPDS, 1998 (captopril frente atenolol).

En cuanto a las complicaciones microvasculares, existen algunos estudios donde se ha observado un beneficio al retardar la progresión de la nefropatía diabética establecida con el uso de IECA, frente a tratamiento con bloqueadores beta, diuréticos o antagonistas del calcio; no obstante, el número de pacientes incluido en cada rama de tratamiento ha sido escaso, lo cual resta valor estadístico a los resultados. En pacientes con nefropatía diabética incipiente sólo los resultados del estudio MICRO-HOPE (2000) nos muestran en el grupo de diabéticos tipo 2 con microalbuminuria (31%) un retraso del 24% en la progresión a la proteinuria.

Los efectos farmacológicos renales del bloqueo del receptor AT_1 con IECA y ARA-II parecen ser distintos en su intensidad, lo cual podría reflejarse en un efecto renoprotector. La falta de estudios de intervención con estos agentes en diabéticos tipo 2 promovieron la puesta en marcha hace unos años de tres estudios, cuyos resultados han sido publicados.

Dos trabajos incluidos bajo el acrónimo PRIME (Program for Ibersartan Mortality and Morbidity Evaluations, 2003), que comprende dos estudios: uno en diabéticos tipo 2 con microalbuminuria (Irbesartán Microalbuminuria type 2 Diabetes Mellitus in Hypertensive Patients) (IRMA-II, 2001); y el otro en

pacientes con nefropatía diabética establecida, el Ibersartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT, 2001); y el tercer estudio, denominado Reduction of Endpoints in Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus with the Angiotensin II Antagonist (RENAAL, 2000).

En el estudio IRMA-II se valoró el tiempo que tardaban en llegar a un estadio de nefropatía diabética establecida (paso de microalbuminuria a proteinuria). Irbesartán fue capaz de frenar la progresión de la microalbuminuria en el 70% de los pacientes con una excelente tolerabilidad clínica, beneficio considerado independiente del descenso tensional conseguido, demostrando la importancia del bloqueo del receptor AT₁ de la angiotensina II en la progresión de la lesión renal de estos pacientes.

Tanto el IDNT como el RENAAL son estudios realizados en pacientes diabéticos tipo 2, hipertensos y con nefropatía diabética abierta. Los resultados de ambos estudios confirman la importancia del bloqueo del receptor AT₁ con irbesartán y losartán, respectivamente, en la progresión hacia insuficiencia renal crónica (IRC) terminal en el diabético tipo 2 con nefropatía establecida sin diferencias muy sensibles entre los grupos de tratamiento en las presiones arteriales medias conseguidas (tabla 8).

Tabla 8. Niveles medios finales de presión arterial en los estudios IDNT y RENAAL

GRUPOS DE TRATAMIENTO	PA final (mmHg)	
	Sistólica	Diastólica
ESTUDIO IDNT		
Irbesartán	140	77
Amlodipino	141	77
Control	144	80
ESTUDIO RENAAL		
Losartán	140	74
Control	142	74

Estrategias terapéuticas

El tratamiento de la HTA en el paciente hipertenso diabético requiere un estricto control de la PA y la selección de fármacos que puedan aportar beneficios más allá del control de la PA en la protección vascular y de los órganos diana.

El paciente diabético suele ser un paciente obeso o con sobrepeso, con alta sensibilidad a la sal y, a menudo, con otros factores de riesgo o presencia de complicaciones vasculares, circunstancias que, sumadas al objetivo terapéutico a conseguir (PA < 130/80), lo convierten en general, en un candidato a politerapia antihipertensiva para el control eficaz de la PA.

Por ello, aparte de un refuerzo de las medidas higiénico-dietéticas y del control de factores de riesgo asociados que participan en la elevación de la PA, lo habitual es iniciar tratamiento antihipertensivo combinado en la mayoría de los pacientes, teniendo siempre presente que hay que individualizar y personalizar el tratamiento en cada uno de ellos (tabla 9).

Tabla 9. Elección de la pauta en el hipertenso diabético tipo 2.

- 1. Implementación de medidas higiénico-dietéticas y control de otros factores de riesgo vascular**
- 2. Terapia antihipertensiva de inicio:**
 - Monoterapia con ARA-II o IECA
 - Combinación de ARA-II o IECA + diurético o antagonista del calcio
- 3. Ante falta de respuesta a terapia inicial:**
 - Triple terapia: ARA-II o IECA + antagonista del calcio + diurético o bloqueador alfa
 - Cuatro (con los grupos anteriores) o más antihipertensivos serán necesarios en determinados pacientes para alcanzar el control tensional
- 4. Bloqueadores beta altamente cardioselectivos, bloqueadores alfa-beta o simpaticolíticos son fármacos de elección en ciertos pacientes.**
- 5. Las combinaciones ARA-II-IECA, en evolución, pueden aportar beneficios adicionales cardio y renoprotectores**

3. EL SÍNDROME METABÓLICO

El síndrome metabólico (SM) fue descrito inicialmente como síndrome X por Reaven hace ya 17 años (Reaven GM, 1988), aunque con anterioridad varios autores venían advirtiendo sobre el riesgo cardiovascular que implicaba tener dislipidemia, obesidad, hipertensión arterial e intolerancia a la glucosa por lo cual se los llamaba el “cuarteto de la muerte” entre otros. Sin embargo fue el grupo de Reaven el que confirmó la asociación de estas alteraciones metabólicas con la resistencia a la insulina inclusive en personas aparentemente sanas y delgadas (Zavaroni I, 1989).

El SM se identifica por la presencia en un mismo paciente de varios de los problemas relacionados con un estado de resistencia a la insulina de origen genético que probablemente es la principal causa del problema. En 1999, la OMS publicó los criterios necesarios para poder hacer el diagnóstico del SM que se enumeran en la tabla 10, según la cual se requiere la presencia al menos de uno de los dos principales y uno o más de los restantes (WHO consultation, 1999). Desafortunadamente la prueba del “clamp” hiperinsulinémico-euglicémico, a pesar de ser la prueba de oro para diagnosticar resistencia a la insulina, es muy compleja para ser empleada en la práctica clínica (De Fronzo , 1979). Por otro lado, la asociación entre microalbuminuria y resistencia a la insulina todavía sigue siendo cuestionada por varios expertos en el tema y, a pesar de haber sido incluida en la lista de la OMS, su contribución al SM no parece tener la misma importancia. La frecuencia de microalbuminuria en la población no diabética es de hecho muy baja.

La mayor importancia del SM radica en que las personas que lo padecen tienen un riesgo que oscila entre un 10 y un 20% de desarrollar un evento coronario en un lapso de 10 años, a pesar de que tablas como las de Framingham no lo demuestran. La razón es que varios de los factores de riesgo cardiovascular que componen el SM como la hipertrigliceridemia, la obesidad y la intolerancia a la glucosa no están contemplados en dichas tablas. Por ello el panel de tratamiento del colesterol en adultos del Nacional Colesterol Education Program

(NCEP) lo incluyó como una entidad independiente en su tercera versión (ATP III, 2001), donde por primera vez se considera el SM como una entidad separada y establece una definición clínica basada en los factores de riesgo (tabla 12) que resulta de muy fácil aplicación tanto en estudios epidemiológicos como en la práctica clínica diaria, pues a diferencia de la definición del grupo de trabajo de la OMS, no necesita demostrar directamente la resistencia a la insulina. ILIB Latinoamérica (ILIB-LA, 2002) también lo ha incluido en sus Guías para el diagnóstico y manejo de las dislipidemias, donde se propone que toda persona con SM debe ser considerada en la categoría de riesgo moderado y por lo tanto debe mantener su perfil de lípidos acorde con las metas propuestas para esa categoría: un colesterol LDL <130 mg/dL, un colesterol HDL >40 mg/dL, un colesterol no-HDL <160 mg/dL y unos triglicéridos <200 mg/dL (preferiblemente <150 mg/dL).

Para el diagnóstico del SM como condición de riesgo cardiovascular ambas propuestas han adoptado un algoritmo más pragmático que se resume en la tabla 11.

Recientemente, el 14 de Abril de 2005, la IDF (International Diabetes Federation) ha acordado en consenso una nueva definición de síndrome metabólico, en la cual, para que una persona sea catalogada como tal, requiere que tenga obesidad central (≥ 94 cm en hombres europeos y ≥ 80 cm en mujeres europeas), más dos de los siguientes cuatro factores adicionales: triglicéridos elevados (>150 mg/dL), bajo colesterol HDL (<40 mg/dL en varones y < 50 mg/dL en mujeres), presión sanguínea elevada ($\geq 130/\geq 85$ mmHg), o nivel elevado de glucemia (plasma) en ayunas (≥ 100 mg/dL).

La detección temprana y un manejo más intensivo del síndrome metabólico con el propósito de reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular y diabetes a largo plazo, son ahora posibles, según indica la International Diabetes Federation (IDF) en una declaración de consenso global presentada por primera vez. La declaración incluye una nueva definición clínicamente accesible del síndrome metabólico, representando la opinión de expertos de seis continentes,

en las esferas de diabetes, cardiología, lipidología, salud pública, epidemiología, genética, metabolismo y nutrición.

El SM también se considera como un factor de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2. Es la condición que más se acerca a la identificación de aquellas personas que tienen una diabetes mellitus tipo 2 en la etapa de normoglicemia, de acuerdo con la nueva clasificación de la diabetes mellitus propuesta por la OMS.

Como ya se mencionó, el principal escollo para incluir la resistencia a la insulina en el diagnóstico del SM es la dificultad para practicar la prueba del “clamp” hiperinsulinémico-euglucémico que consiste en la hiperinsulinización del individuo mediante una infusión de insulina que mantenga concentraciones séricas alrededor de 100 mU/mL (mayor o igual a 10 veces la concentración normal) y la administración concomitante de dextrosa en la cantidad que sea necesaria para mantener la glucemia en la concentración sérica basal (para lo cual hay que medirla cada 5 a 10 minutos). La sensibilidad a la insulina en esta situación es directamente proporcional a la cantidad de dextrosa requerida y viceversa. Como no existe un punto de corte universalmente aceptado, la OMS propone que se considere resistente todo aquel que tenga una captación de glucosa (medida como requerimiento de dextrosa) por debajo del último cuartil de la población local.

Los cambios que ocurren en el SM a nivel de los lípidos comprometen al adipocito donde la resistencia a la insulina da lugar a una lipólisis descontrolada que ocasiona un aumento del flujo de ácidos grasos al hígado lo cual va a incrementar la formación de triglicéridos (TG) y la producción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) pequeñas y ricas en TG (Steiner, 1996). Como la lipoproteinlipasa (LPL) no actúa adecuadamente cuando hay resistencia a la insulina, la entrega de TG se deriva hacia las lipoproteínas de alta densidad (HDL) que a su vez los intercambian por colesterol. El resultado es que las lipoproteínas intermedias (IDL) se enriquecen con colesterol y se terminan transformando en lipoproteínas de baja densidad (LDL) pequeñas y densas mientras que las HDL ricas en TG se degradan más rápido en el hígado (por esto

cuando aumentan los TG generalmente bajan las HDL). Las LDL pequeñas y densas son más aterogénicas que las nativas (tienen menos afinidad por su receptor natural y son más susceptibles a la oxidación) (Lamarche , 1999). Algunos investigadores han cuestionado el papel de la resistencia hepática a la insulina y de la LPL como causantes del exceso de VLDL pequeñas y proponen como mecanismo alternativo un aumento de la producción hepática de ApoB100 originado en el incremento de los ácidos grasos de cadena larga provenientes de la grasa intra-abdominal que sería la principal responsable de la resistencia a la insulina (Brunzell , 1999).

El papel de la obesidad todavía se discute. Aunque se ha incorporado como parte del SM y ciertamente se asocia tanto con resistencia a la insulina como con cada uno de sus componentes, la mayoría de los investigadores consideran que la obesidad actúa como detonador porque al empeorar la resistencia, da lugar a que aparezcan sus manifestaciones clínicas, especialmente cuando es de predominio abdominal (Ludvik , 1995).

Con relación a la hipertensión arterial (HTA), el problema es un poco más complejo porque esta asociación entre resistencia a la insulina e HTA no se observa en todas las razas y apenas se puede identificar en menos del 50% de los hipertensos esenciales. Se explica fundamentalmente porque la hiperinsulinemia tiene un efecto retenedor de sodio y sensibilizador de la acción de las catecolaminas pero probablemente se requiere que el endotelio se encuentre disfuncional (Reaven, 1991; Osei, 1999).

La resistencia a la insulina también se asocia con hiperuricemia por interferir con el aclaramiento renal del ácido úrico (Facchini, 1991) y con alteración de los mecanismos fibrinolíticos de los cuales la elevación del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1) es la manifestación más frecuente (Yudkin,1999; Meigs 2000).

Para que una persona con resistencia a la insulina desarrolle un trastorno de la glucemia no basta con estar sometida a cambios del estilo de vida y al aumento de peso. Se requiere además que tenga un defecto en la producción de

insulina por la célula beta que probablemente tiene también un origen genético (De Frunzo, 1992), aunque algunos investigadores piensan que se adquiere por malnutrición intrauterina (Barrer, 1993). Cuando la demanda de insulina aumenta por el empeoramiento de la resistencia a la insulina y las células beta fallan en incrementar su producción, sobreviene la hiperglucemia. Recientemente se ha demostrado que la producción endógena de glucosa, probablemente secundaria a la resistencia hepática a la insulina, también juega un papel importante en las fases iniciales y particularmente en la nueva categoría de glucemia de ayuno alterada (Weyer, 1999). Cuando una persona ya tiene alteraciones de la glucemia, probablemente estamos diagnosticando el SM en una fase tardía. Su diagnóstico temprano es una indicación para un manejo preventivo mediante cambios terapéuticos en el estilo de vida con reducción del peso. Aún quedan por resolver muchos interrogantes, especialmente los referentes a la etiopatogenia de la resistencia a la insulina a nivel molecular. Se han propuesto varios mecanismos que comprometen defectos en las vías efectoras de la insulina a partir de la activación del sustrato del receptor de insulina (IRS) en sus diferentes isoformas y que pueden estar causados por agentes externos al sistema como el factor de necrosis tumoral (TNFalfa) procedente del tejido adiposo (Fernandez-Real, 1999).

Tabla 10. Parámetros propuestos por la OMS (1999) para el diagnóstico del síndrome metabólico. Se considera el diagnóstico si existe al menos uno de los principales y al menos dos de los demás.

Parámetros principales	Definición
Alteración de la regulación de la glucosa	Glucemia ayuno ≥ 110 mg/dL y/o 2hr post-carga ≥ 140 mg/dL
Resistencia insulina	Captación de glucosa por debajo del percentil 25 en clamp euglicémico-hiperinsulinémico
Otros parámetros	
Hipertensión arterial	TA $\geq 140/90$ mmHg
Dislipidemia	Triglicéridos ≥ 150 mg/dL y/o colesterol HDL $<35/39$ mg/dL en H/M
Obesidad	Índice cintura/cadera $>0.9/0.85$ en H/M y/o IMC > 30 kg/m ²
Microalbuminuria	Excreción en primera orina ≥ 20 mg/g creatinina

Tabla 11. Algoritmo para el diagnóstico del síndrome metabólico propuesto por las Guías de ILIB-LA		
Para diagnosticar el SM se requiere la suma de tres o más puntos que se basan en la presencia de los siguientes factores:		
Factor	Definición	Puntaje
Alteración de la glucemia	Glucemia ayunas > 110 mg/dL ó 2 horas post-carga de glucosa > 140 mg/dL)	2
Hipertensión arterial	Tensión arterial > 130/85 mmHg	1
Hipertrigliceridemia	Triglicéridos > 150 mg/dL	1
Colesterol HDL bajo	cHDL < 40 mg/dL en hombres o < 50 mg/dL en mujeres	1
Obesidad de predominio abdominal	Relación cintura/cadera > 0.9 en hombres y > 0.85 en mujeres ó índice de masa corporal > 30 kg/m ²	1

Tabla 12. Identificación clínica del síndrome metabólico propuesta por el ATPIII

Factor de riesgo	Definición
*Obesidad abdominal	**Circunferencia de la cintura > 102 cm (40 pulg) en hombres y > 88 cm (35 pulg) en mujeres
Triglicéridos altos	≥ 150 mg/dL o ≥ 1,7 mmol/L
Colesterol HDL bajo	< 40 mg/dL o < 1,03 mmol/L en hombres y < 50 mg/dL o < 1,4 mmol/L en mujeres
Hipertensión arterial	≥ 130/≥ 85 mmHg
Hiperglucemia en ayunas	≥ 110mg/dL ó 6,1 mmol/L

Nota: Se hace el diagnóstico de SM cuando están presentes 3 o más de los factores de riesgo que se describen.
 * Obesidad abdominal tiene mayor correlación con factores de riesgo metabólicos que el aumento del índice de masa corporal, por lo que la simple medición de la circunferencia de la cintura se recomienda para identificar el peso corporal como componente del SM.

** Algunos pacientes tienen SM con leve incremento de la CC (94-102 cm), teniendo fuerte contribución genética a la IR, suelen beneficiarse con cambios en el estilo de vida.

4. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Es bien conocido que la hipertensión arterial suele asociarse a otros factores de riesgo (tabla 13) y que la coexistencia de varios factores de riesgo incrementa de forma clara el riesgo cardiovascular. La predicción del riesgo de enfermedad cardiovascular y, por consiguiente, el abordaje terapéutico mejorarán notablemente si se tienen en cuenta el conjunto de factores de riesgo cardiovascular. La estratificación del riesgo permite al médico una decisión individualizada basada en el nivel de riesgo, optando por la estrategia más coste efectiva. A su vez, conseguiría que los pacientes, al estar mejor informados, podrían tener una participación más activa en la toma de decisiones clínicas y se mejoraría el seguimiento del tratamiento no farmacológico, cambios en el estilo de vida y la observancia de la medicación.

Sorprende que en el JNC VII no se haga un especial énfasis en este tema, ni se refleje en una tabla como se hizo en el anterior informe, con la clasificación de riesgo cardiovascular A, B y C (JNC 1997).

La mayoría de formas para calcular el riesgo cardiovascular se basan fundamentalmente en lo que respecta al riesgo coronario. Se han propuesto diversos modelos, el primero de ellos, simple aunque importante, trata de cuantificar el número de factores de riesgo. Otra forma sería la estimación de forma cuantitativa del riesgo, hecha clásicamente a través de las tablas derivadas del estudio de Framingham. El uso de estas tablas, ampliamente extendido, presentaba básicamente dos problemas: el primero de ellos es que permite una estimación del riesgo coronario, pero no del cardiovascular, cuando es bien conocido que la HTA se asocia a otras muchas complicaciones cardiovasculares y, muy especialmente, al ictus. El problema es que dichas tablas sobreestiman el riesgo coronario en poblaciones de menor riesgo como la española.

Las directrices de la Organización Mundial de la Salud y de la Sociedad Internacional (OMS/SIH) ya incluyeron un sistema de cálculo cualitativo del riesgo cardiovascular introduciendo 4 grupos (bajo, medio, alto y muy alto), además de incluir en cada categoría un margen de riesgo absoluto de riesgo cardiovascular a los 10 años (Guideliness Sub-Committee, 1999). La estimación

del riesgo cardiovascular propuesta era a partir de los niveles de presión arterial, de la presencia e intensidad de otros factores de riesgo, de la existencia o no de afectación de órganos diana o complicaciones clínicas asociadas. Este esquema no difiere en su aspecto fundamental con la propuesta de las directrices de 2003 (tabla 14) pero introducen las presiones normales y normales altas, como en las últimas recomendaciones. Según este esquema, los sujetos con dichos niveles de presión arterial pueden tener un riesgo bajo, moderado o alto, en función de la presencia de otros factores de riesgo, lesiones de órganos diana o antecedentes de complicaciones clínicas asociadas (tabla 15).

Se parte del concepto de riesgo de referencia correspondiente a los sujetos con niveles de PA normales: PAS 120-129 mmHg y PAD 80-84 mmHg, sin la presencia de otros factores de riesgo, y se introduce la noción de riesgo añadido en las situaciones con mayores niveles de presión arterial, incluso con niveles de presión arterial normal alta, cuando existen otros factores de riesgo cardiovascular, lesiones de órganos diana o complicaciones clínicas asociadas.

Los términos de riesgo bajo, moderado, alto y muy alto añadido, se basa en la estimación del riesgo absoluto de enfermedad cardiovascular a los diez años de <15%, 15-20%, 20-30% y >30%, respectivamente, según los criterios de Framingham.

Como se ha mencionado anteriormente, los datos procedentes de Framingham pueden sobreestimar el riesgo coronario en zonas como España, con una baja incidencia y mortalidad por enfermedad coronaria (Marrugat , 2003), por lo que la reciente publicación de los resultados del proyecto SCORE, sobre mortalidad cardiovascular a los 10 años, ha permitido elaborar unas tablas basadas en datos europeos, y confeccionar 2 tablas distintas, unas para países de bajo riesgo cardiovascular (como España) y otras para países de alto riesgo.

Según los resultados del proyecto SCORE, que utiliza sólo datos de mortalidad y no de morbilidad, el riesgo se clasifica como <4%, 4-5%, 5-8% y >8%, respectivamente (Conroy , De Backer , 2003) (tabla 16).

Otra novedad de las directrices europeas es la revisión y actualización de los factores de riesgo, lesión de órgano diana o complicaciones clínicas asociadas, que se tienen en cuenta para la clasificación del riesgo cardiovascular.

A continuación comentaremos las principales novedades de estas recomendaciones.

- Factores de riesgo cardiovascular usados para la estratificación del riesgo.

Se continúa teniendo en cuenta los niveles de PA sistólica y diastólica, pero con la introducción de los niveles de PA normal cuando coexisten otros factores de riesgo, lesiones de órganos diana o complicaciones clínicas. Se mantienen los mismos criterios respecto a la edad y el sexo, así como a la historia de enfermedad cardiovascular prematura. Por lo que respecta a la dislipemia, se define como una hipercolesterolemia $> 6,5$ mmol/L (250 mg/dL) o un nivel de colesterol LDL $>4,0$ mmol/L (155 mg/dL) o un colesterol HDL $< 1,0$ mmol/L (40 mg/dL) en el varón y $<1,2$ mmol/L (48 mg/dL) en mujeres.

- Otra novedad es la **utilización de la obesidad central como factor pronóstico**, definida como una circunferencia de la cintura >102 cm en el varón y >88 cm en la mujer. Si comparamos con lo reflejado en el JNC VII, se utiliza en su lugar un índice de masa corporal > 30 Kg/m².

- Por último, la **inclusión como factor de riesgo de una proteína C reactiva >1 mg/dL**, no porque no haya evidencia en la bibliografía acerca de su valor pronóstico (Ridker, 2003), sino porque no existe aún un estudio sobre la estandarización y variabilidad de dicha determinación de forma universal en la mayoría de los laboratorios para esta finalidad. Una reciente publicación cuestiona el papel predictor de enfermedad coronaria de la proteína C reactiva, y sugiere que las recomendaciones acerca de su utilización deberían ser revisadas (Danesh, Tall, 2004).

- Por lo que respecta a la definición de **lesión de órganos diana**, tanto en el JNC VII como en las directrices 2003 de las sociedades europeas, se hace especial énfasis en la afectación renal. Según las directrices europeas, la presencia de microalbuminuria, definida como una excreción urinaria de albúmina entre 30-300 mg/24h o el cociente albúmina/creatinina $>2,5$ mg/mmol (22 mg/g) en varones y $>3,5$ mg/g (31 mg/g) en mujeres, es considerada como una afectación de órgano diana, mientras que la presencia de proteinuria >300 mg/24h es considerada como una complicación clínica asociada. Por lo que respecta a la función renal, determinada a partir de la creatinina plasmática, dichas directrices consideran como afectación orgánica, la presencia de un ligero aumento de la

creatinemia: en varones de 115-133 micromol/L (1,3-1,5 mg/dL) y en mujeres de 107-124 micromol/L (1,2-1,4 mg/dL). En el JNC VII también se considera la presencia de microalbuminuria como lesión de órgano diana o la presencia de un filtrado glomerular estimado <60/mL/min.

El énfasis puesto en la función renal está en relación con la cada vez mayor evidencia de la importancia de la insuficiencia renal como factor de riesgo cardiovascular (Levey , 2003; Redon , 2002).

Bien sabido es que a medida que aumenta la edad se produce una pérdida progresiva de la función renal, que no se acompaña de aumento paralelo de creatinemia, debido fundamentalmente a la pérdida progresiva de masa muscular que tiene lugar con la edad. Es por ello que en el manejo de hipertensos jóvenes o de edad media, parece más apropiado el uso de la creatinina plasmática para estimar el pronóstico, mientras que, al menos en los sujetos de edad avanzada, parece más apropiado el uso del filtrado glomerular estimado.

- En esta línea, las directrices europeas consideran como **condición clínica asociada** la presencia de proteinuria >300 mg/dL y/o la presencia de una creatinemia >133 micromol/L (1,5 mg/dL) en el varón y >124 micromol/L (1,4 mg/dL) en la mujer. Estas consideraciones serán de suma importancia a la hora de determinar la meta terapéutica en el manejo del paciente hipertenso.

En lo referente a la afectación cardíaca, existen distintos criterios para la definición de hipertrofia ventricular izquierda (HVI) desde el punto de vista electrocardiográfico o ecocardiográfico. En las directrices europeas (2003) definen la HVI como un índice de Sokolow-Lyon >38 mm o el producto de Cornell >2.440 mm/ms. Como es bien conocido, el ECG tiene una buena especificidad para la detección de la HVI, pero el uso de una técnica sensible y específica, como el estudio ecocardiográfico, haría cambiar la clasificación de riesgo, por lo que existe diversidad de opiniones acerca de uso rutinario en el estudio de la hipertensión de bajo riesgo vascular (Cuspidi 2002; Schillaci , 2002).

También existen múltiples criterios de HVI según los parámetros ecocardiográficos. La mayoría se basan en distintos puntos de corte de la masa ventricular izquierda, indexada por superficie corporal (Levy , 1990; Koren MJ,

1991; Marcus , 1994). Si bien, todos estos puntos de corte se basan en distintos estudios epidemiológicos o en los eventos cardiovasculares constatados en estudios prospectivos. Los puntos de corte propuestos por las directrices europeas (2003) de HVI son un índice de masa ventricular izquierda (IMVI) mayor o igual a 125 g/m² en varones y 110 mg/m² en mujeres.

En cuanto al apartado del examen de fondo de ojo, el JNC VII considera la presencia de retinopatía hipertensiva como lesión de órgano diana, mientras que las directrices europeas enfatizan la variabilidad de interpretación de los grados 1-2, así como la falta de evidencia disponible sobre su valor pronóstico, por lo que presenta sus dudas su valor en la clasificación del riesgo que, por otra parte, es incuestionable para la retinopatía grado 3 y 4, obviamente mucho menos frecuentes. No obstante, existen publicaciones al respecto que muestran que mediante una valoración validada y realizada por un experto en el fondo de ojo, se ha observado correlación con otras lesiones de órgano diana y que podrían, por tanto, ayudar a la clasificación del riesgo (Chaterje , 2002; Wang , 2003; Coll de Tuero , 2002; Pose-Reino , 2003; Wong , 2002). Una reciente publicación ha observado que las alteraciones del diámetro de las arterias retinianas se asocian de forma independiente a la incidencia de hipertensión, sugiriendo que el estrechamiento arteriolar podría estar en relación al desarrollo de hipertensión arterial (Wong , 2004).

Por último en las directrices europeas (2003) se hace una revisión interesante de la evidencia actual disponible sobre la evaluación de la afectación de órganos diana en los vasos, bien mediante la presencia de placas arterioscleróticas o engrosamiento de la media-íntima, e introduciendo nuevos conceptos como la presión del pulso o la velocidad de la onda del pulso.

Tabla 13. Informe JNC VII. Factores de riesgo cardiovascular.

PRINCIPALES FACTORES DE RIESGO	LESIÓN DE ÓRGANOS DIANA
<ul style="list-style-type: none"> -Hipertensión* -Tabaquismo -Obesidad (IMC \geq 30)* -Inactividad física -Dislipemia* -Diabetes mellitus* -Microalbuminuria o FGR estimado <60ml/min -Edad (>55 años para varones y > 65 años para mujeres) -Historia familiar prematura de enfermedad cardiovascular (varones <55años o mujeres <65 años) 	<p>Corazón</p> <ul style="list-style-type: none"> -Hipertofia ventricular izquierda (HVI) -Angina o infarto de miocardio previo -Antecedente de revascularización coronaria -Insuficiencia cardíaca (IC) <p>Cerebro</p> <ul style="list-style-type: none"> -Ictus o ataque isquémico transitorio -Enfermedad renal crónica -Enfermedad arterial periférica -Retinopatía
<p>IMC: Índice de masa corporal (Kg/m²) FGR: Filtrado glomerular renal *Componentes del síndrome metabólico</p>	

Tabla 14. Factores que influyen en el pronóstico.
Directrices 2003 SEH/SEC (Sociedad Europea de Hipertensión/ Sociedad Europea de Cardiología)

<p>Factores de Riesgo Cardiovascular (FRCV)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ Niveles de PAS y PAD ○ Hombres > 55 años ○ Mujeres > 65 años ○ Tabaco ○ Colesterol Total > 250 mg/dL ó C-LDL >155 mg/dL ○ C-HDL en Hombres (H) < 40 , Mujeres (M) < 48 mg/dL ○ Historia de enfermedad cardiovascular (ECV) prematura en familiar de 1º grado: <ul style="list-style-type: none"> ○ En familiares hombres < 55 años ○ En familiares mujeres < 65 años ○ Obesidad abdominal (perímetro abdominal): <ul style="list-style-type: none"> ○ En hombres ≥ 102 cm ○ En mujeres ≥ 88 cm ○ Sedentarismo (incluido por el VII Informe NJC2 y la OMS/SIH30) ○ Proteína C-reactiva (ultrasensible) ≥ 1 mg/dL
<p>Lesión en Órganos Diana (LOD)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ Hipertrofia ventricular izquierda (ECG o ecocardiograma) ○ Evidencia ultrasónica de espesamiento de la pared arterial (espesor íntima-media de la carótida ≥ 0,9 mm) o de placa aterosclerótica vascular ○ Ligeramente incremento de la creatinina sérica (H:1,3-1,5 mg/dL; M: 1,2-1,4 mg/dL) ○ Micro albuminuria (30-300 mg/24 h; albúmina-creatinina: H ≥ 22, M ≥ 31 mg/g)
<p>Diabetes mellitus</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ Glucosa en plasma en ayunas 7,0 mmol/L (126 mg/dL) ○ Glucosa en plasma posprandial >11,0 mmol/L (198 mg/dL)
<p>Estados clínicos asociados (ECA)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ Enfermedad Cerebrovascular: <ul style="list-style-type: none"> ○ Ictus Isquémico, ○ Hemorragia cerebral ○ Ataque Isquémico Transitorio ○ Enfermedad Cardíaca: <ul style="list-style-type: none"> ○ Infarto de Miocardio, ○ Angina, ○ Revascularización coronaria ○ Insuficiencia cardíaca congestiva ○ Enfermedad Renal: <ul style="list-style-type: none"> ○ Nefropatía diabética ○ Deterioro renal (creatinina H > 1,5; M > 1,4 mg/dL) ○ Proteinuria (> 300 mg/24 h) ○ Enfermedad Vasculatura Periférica ○ Retinopatía avanzada: <ul style="list-style-type: none"> ○ Hemorragias o exudados ○ Edema de papila

H: hombre; M: mujer

LDL: Lipoproteínas de baja densidad ; HDL: Lipoproteína de alta densidad

Tabla 15. Estratificación del riesgo para cuantificar el pronóstico (SEH/SEC)

Otros Factores de Riesgo (FR)	Presión arterial (mmHg)				
	Normal PAS:120-129 o PAD: 80-84	Normal-Alta PAS:130-139 o PAD: 85-89	Grado 1 PAS: 140-159 o PAD: 90-99	Grado 2 PAS: 160-179 o PAD:100-109	Grado 3 PAS > 180 o PAD > 110
Sin otros FR	Riesgo basal	Riesgo basal	Riesgo bajo	Riesgo moderado	Riesgo alto
1-2 FR	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Riesgo moderado	Riesgo moderado	Riesgo muy alto
> 3 FR o LOD o Diabetes	Riesgo moderado	Riesgo alto	Riesgo alto	Riesgo alto	Riesgo muy alto
ECA	Riesgo alto	Riesgo muy alto	Riesgo muy alto	Riesgo muy alto	Riesgo muy alto

PAS: presión arterial sistólica

PAD: presión arterial diastólica

Tabla 16. Riesgo de que en los 10 años siguientes se produzca:

	Enfermedad Cardiovascular grave* (estudio de Framingham)	Enfermedad CV mortal (tabla SCORE)
Bajo	< 15%	< 4%
Moderado	15-20%	4-5%
Alto	20-30%	5-8%
Muy Alto	> 30%	> 8%

* Enfermedad cardiovascular grave: muerte de causa cardiovascular, ictus no mortal o infarto de miocardio no mortal.

La estimación del riesgo cardiovascular es un paso fundamental a la hora de decidir la necesidad de instaurar medidas de prevención y de establecer su intensidad. Esta estimación se realiza individualmente considerando la presencia de diversos factores de riesgo e incorporándolos en ecuaciones o tablas derivadas de grandes estudios epidemiológicos prospectivos. Si bien existen numerosas fórmulas para calcular el riesgo, las más utilizadas en la práctica clínica, recomendadas por la mayoría de las sociedades científicas, proceden de la cohorte de Framingham. La función clásica de Framingham estima el riesgo de padecer un acontecimiento coronario en los próximos 10 años, considerando como acontecimiento la muerte de origen coronario, el infarto agudo de miocardio no fatal, la angina estable o la angina inestable (insuficiencia coronaria) (Anderson *et al*, 1991). Más recientemente, se ha modificado esta función para calcular exclusivamente el riesgo de lo que se han denominado acontecimientos «duros», es decir infarto agudo de miocardio no fatal y muerte coronaria (Wilson *et al*, 1998); se ha excluido a los diabéticos de esta estimación al considerárseles directamente de riesgo alto. Esta función modificada ha sido la recomendada por el National Cholesterol Education Program (NCEP, 2001) en su último documento Adult Treatment Panel III (ATP-III) para el cálculo del riesgo cardiovascular.

Las ecuaciones derivadas de Framingham, sin embargo, sobrestiman el riesgo coronario en países donde la prevalencia de cardiopatía isquémica es baja, como son los de Europa central y el área mediterránea (Menotti *et al*, 2000; Marrugat *et al*, 2003; Empana *et al*, 2003), lo que ha llevado a realizar adaptaciones locales de esta función (Marrugat *et al*, 2003). A su vez, y por este motivo, la Task Force europea ha desarrollado durante los últimos años un ambicioso proyecto denominado SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) dirigido a desarrollar tablas de riesgo propias, procedentes del seguimiento de cohortes europeas, y diferenciadas para los países del norte y del sur del continente (Conroy *et al*, 2003). Estas tablas estiman el riesgo de mortalidad vascular e incluyen la muerte coronaria, súbita, cerebrovascular, por aneurisma aórtico y por insuficiencia cardíaca. Estas funciones consideran

de forma arbitraria, que el riesgo vascular de un sujeto es alto cuando supera el 20% en los 10 próximos años para complicaciones coronarias, en el caso de la función de Framingham, o cuando supera el 5% en los próximos 10 años para riesgo de muerte vascular, según el SCORE (NCEP, 2001). La importancia de estos umbrales de riesgo deriva de que las guías de tratamiento que acompañan a ambas funciones consideran que los sujetos con un riesgo alto son candidatos a un control enérgico de sus factores de riesgo, y que las medidas preventivas son prioritarias en esta población.

Dada la ausencia de funciones de riesgo propias, basadas en el seguimiento de cohortes nacionales, las funciones de riesgo utilizadas en nuestro país derivan de las procedentes de EE.UU. y/o Europa. Actualmente existe una discusión crítica sobre cuál de estas funciones estima el riesgo de forma más aproximada en nuestro país (Ramos *et al*, 2003). Para que pueda evaluarse cuál de ellas es más apropiada y para permitir la elaboración de unas guías de tratamiento propias, acordes con las tablas de riesgo seleccionadas, son necesarios estudios poblacionales que permitan una comparación directa entre ambas. En nuestro país la prevalencia de hipercolesterolemia en la población mayor de 60 años es elevada, y este grupo de edad es el que genera un mayor número de prescripciones de fármacos hipolipemiantes e hipotensores y, por tanto, un mayor gasto farmacéutico.

En el estudio de Mostaza *et al* (2005) se ha comparado la estimación del riesgo obtenida al aplicar la función de Framingham recomendada por el ATP-III y las tablas para países mediterráneos del proyecto SCORE recomendadas por las sociedades europeas a una población de sujetos de ambos sexos de entre 60 y 79 años de edad.

La función del ATP-III es la aceptada por el panel de expertos americano para estratificar el riesgo antes de proceder a indicar tratamiento hipolipemiante y lleva asociada una guía de tratamiento. En esta fórmula se tienen en consideración el sexo, la edad (hasta 79 años), el consumo de tabaco, la concentración de colesterol total y colesterol unido a lipoproteínas de alta

densidad y la presión arterial sistólica con y sin tratamiento antihipertensivo. Las tablas del SCORE para países mediterráneos estiman el riesgo de muerte cardiovascular a partir de la edad, el sexo, el consumo de tabaco, la cifra de presión arterial sistólica y la concentración de colesterol total o el cociente colesterol total/colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (Conroy *et al*, 2003) ;

Estas tablas pueden utilizarse en sujetos con una edad máxima de 65 años. En la práctica clínica diaria, a los sujetos de mayor edad se les aplica la edad máxima considerada en las tablas (65 años), a pesar de que se infravalora el riesgo.

La aplicación de las tablas del SCORE a una población de sujetos españoles de edad avanzada (60-79 años) clasifica como de riesgo alto a un número significativamente mayor de personas que la función de Framingham recomendada por el ATP-III. Mientras que en la clasificación de las mujeres no hubo diferencias significativas, éstas fueron muy manifiestas en los varones, de modo que se triplicó el número de sujetos de riesgo alto al aplicar las tablas del SCORE.

En varones con una edad superior a los 60 años, el segmento de edad con una tasa de prescripción más alta de hipotensores e hipolipemiantes, los resultados son contrarios a los esperados. La aplicación de las tablas del SCORE supuso clasificar como de riesgo alto al triple de varones que la aplicación de la función de Framingham, independientemente del segmento de edad. Las diferencias en la estimación del riesgo habrían sido aún mayores si se hubiera utilizado la función de Framingham calibrada para la población española (Marrugat *et al*, 2003).

La consideración de un punto de corte del 5% como riesgo alto y, por tanto, indicativo de intensificación del control de los factores de riesgo cardiovascular, debe reevaluarse en nuestro país.

Dado que la estimación que se obtiene con las tablas del SCORE es el riesgo global de mortalidad cardiovascular, que incluye la mortalidad

coronaria, cerebrovascular y por insuficiencia cardíaca, entre otras, y dado que no todas estas mortalidades se benefician en igual medida de los diferentes enfoques terapéuticos, las indicaciones de tratamiento probablemente deberían establecerse en función del riesgo de acontecimiento para un determinado territorio vascular.

JUSTIFICACIÓN

Durante la última década hemos asistido a un importante cambio en la orientación de las actividades de prevención cardiovascular, pasando de intervenciones aisladas sobre los factores de riesgo modificables a un modelo integrado de estrategias de intervención, basado en la cuantificación previa y estratificación del riesgo de enfermedad cardiovascular. La aterosclerosis, base fisiopatológica de las enfermedades cardiovasculares (ECV) es un proceso crónico de origen multifactorial en el que interactúan de forma sinérgica distintos factores de riesgo (FR). Asumiendo que el objetivo principal de la prevención cardiovascular es disminuir la probabilidad de enfermar, no tendría mucho sentido normalizar el valor de los FR por separado, sino actuar de forma conjunta sobre ellos y con intensidad proporcional al riesgo de enfermedad. Como consecuencia de esta aproximación, el tratamiento farmacológico de la dislipemia, se ha condicionado al riesgo de enfermedad coronaria y no solo a las concentraciones de lípidos plasmáticos.

Una de las circunstancias que han permitido este giro, es la disponibilidad creciente de herramientas capaces de cuantificar, o al menos estratificar el riesgo de presentar un episodio de ECV a partir de unas cuantas características individuales de fácil determinación, los FR.

En la actualidad disponemos de varias escalas de riesgo con diferentes versiones y formatos que varían desde tablas con sistemas de puntuación, hasta programas informatizados para el cálculo rápido. Estas escalas se basan en modelos matemáticos probabilísticos, obtenidos mediante técnicas de análisis multivariante a partir del seguimiento más o menos prolongado de una determinada cohorte de individuos, donde se relaciona la incidencia de ECV con los FR presentes, cuyo paradigma es el estudio de Framingham. La aplicación del modelo resultante a otras personas permite estimar el riesgo cardiovascular, es decir, la probabilidad de presentar un episodio de ECV en un determinado periodo, que suele fijarse en 10 años.

Los principales consensos (ATP-III; PAPPS), utilizan dos ejes para definir sus recomendaciones: el riesgo y las concentraciones de colesterol y/o cLDL y difieren tanto en el procedimiento de cálculo del riesgo como en los valores concretos de colesterol o cLDL. El resultado es que la orientación terapéutica para una misma población tipo, varía ampliamente según las distintas recomendaciones. Si de la aplicación de un consenso se deriva que hay que tratar a más de un 35% de la población adulta no diabética, el consenso no resulta compatible con las evidencias disponibles. Tal es el caso del NCEP (ATP-III) y de sus derivados como el PAPPS y el Plan integral de Cardiopatía Isquémica 2004-2007 del Ministerio de Sanidad (MSyC). La razón principal por la que NCEP y PAPPS recomiendan este tratamiento son las cifras de cLDL, aunque la mayoría de las personas presenten riesgo bajo o moderado. Además, las tablas de Framingham, recomendadas para el cálculo del riesgo (versiones, original de Anderson y ATP-III), clasifican mal a la población española, asignándole un riesgo superior al real (Ramos 2003).

Sin embargo, el denominado consenso de las sociedades europeas –Third Joint Task Force of European- (EJTF 3), restringe el tratamiento con estatinas a las personas clasificadas de alto riesgo. Con independencia del riesgo proporcionado por las tablas, considera como riesgo alto, tres grupos de pacientes: 1) Colesterol ≥ 320 y cLDL ≥ 240 ; 2) Hipertensos con TA $\geq 180/100$ y 3) Diabéticos tipo 2 o tipo 1 con microalbuminuria. Más allá de la justificación o no de estas salvedades y de la opción por las tablas Framingham o SCORE, lo interesante es destacar la doble aproximación del EJTF: 1. Recomendación de tratar en prevención primaria solamente a los pacientes de riesgo alto y 2. Recomendación de tratamiento, con independencia del resultado de las tablas, a otros grupos de población específicos.

La función de Framingham, recomendada por el Nacional Colesterol Education Program en su documento Adult Treatment Panel III (ATP-III) y las tablas de riesgo del Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) son las funciones más recomendadas para la estratificación del riesgo cardiovascular y ambas recomiendan intensificar las medidas higiénicas y terapéuticas en las personas que presenten un riesgo alto.

La hipertensión arterial (HTA) es el principal factor de riesgo para las enfermedades cardiovasculares. Según Banegas (1999) en España, la HTA es la causante de uno de cada cuatro fallecimientos (uno de cada 2,5 de causa cardiovascular), lo que supone que un adecuado control de la Presión Arterial (PA) debería retardar de manera considerable la presentación de incidentes (Luque Otero y Martell Claros 2004). Desde la mitad de la década de los años ochenta, se han multiplicado las evidencias de que en el paciente hipertenso se produce una agrupación de factores de riesgo cardiovascular, especialmente dislipemia y diabetes mellitus (McMahon *et al.* 1985, Luque Otero 1985, Banegas 1988) en una proporción superior a la encontrada en normotensos, lo que sugiere por una parte, la existencia de mecanismos fisiopatológicos comunes a dichas circunstancias clínicas y por otra, que en el hipertenso, el riesgo es elevado y su tratamiento debe hacerse de forma integral, desde la perspectiva de un abordaje multifactorial, sobre todos los factores de riesgo, incluidos los cambios en el estilo de vida, sobre los que apenas se hacen unas estériles recomendaciones en la consulta.

En el estudio CLUE (Banegas *et al.* 2004), realizado en más de 4.000 pacientes hipertensos de España, la prevalencia de los factores de riesgo metabólicos, así como de signos de afectación de órganos diana, ha sido elevada: 22% de diabetes, 35% de hipercolesterolemia, 30% de microalbuminuria, 22% de hipertrofia ventricular izquierda por electrocardiograma y 41% de obesidad. En esta muestra de pacientes, en su mayoría tratados, el 28,4% tenía 3 o más factores de riesgo asociados. Esta agrupación de factores de riesgo, que no sólo se encuentra en los hipertensos sino en personas normales, ha sido definida en el Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) como síndrome metabólico (SM). Existe otro criterio de definición de la Organización Mundial de la Salud (Alberti KG, Zimmet PZ. 1998), que es mucho menos utilizado ya que requiere la realización de determinaciones que no siempre están al alcance del médico de atención primaria.

El SM se acompaña de un aumento del riesgo cardiovascular, tal como se ha demostrado en estudios epidemiológicos realizados tanto en Europa como en Estados Unidos. La significación clínica del SM (incremento del riesgo

cardiovascular y de la incidencia de diabetes mellitus) es muy importante, y tiene mayor valor cuando se establece el diagnóstico sin que ninguno de sus componentes haya alcanzado grados decididamente patológicos, entendiendo como tal, grados de intervención farmacológica (Luque Otero y Martell Claros 2004). La interrelación entre diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, la presencia de otros factores de riesgo silentes, y otros trastornos clínicos, deben orientar las pautas de seguimiento terapéutico que proporcionen el mejor control de los pacientes.

La prevención de riesgo coronario debe combatirse desde la *cooperación entre Atención Primaria y Endocrinología*. Es desde esta cooperación entre ambos niveles, primario y de especialización, que nos hemos planteado el presente estudio.

Las Sociedades Europeas en su última actualización introducen cambios sustanciales para calcular el riesgo cardiovascular sin plantearse las consecuencias prácticas. El objetivo general del presente estudio ha sido evaluar la concordancia entre las tablas de riesgo Framingham-DORICA y SCORE (II y III recomendaciones de las Sociedades Europeas) para clasificar a los pacientes de riesgo cardiovascular alto y analizar las consecuencias teóricas y las diferencias en cuanto a la orientación terapéutica

OBJETIVOS

OBJETIVOS

A.- OBJETIVOS GENERALES

- Estimar el riesgo cardiovascular asociado a Diabetes Mellitus (DM) y Síndrome Metabólico (SM), en pacientes hipertensos derivados desde Atención Primaria y atendidos en consultas externas de Endocrinología, investigando los factores más influyentes, susceptibles de prevención.
- Comparar la estratificación del riesgo obtenida con la función de Framingham-DORICA y las tablas del SCORE en dichos pacientes.
- Analizar la orientación terapéutica de los pacientes en estudio para la prevención de enfermedad cardiovascular

B.- OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Estimar los niveles de presión arterial sistólica y diastólica
- Estimar los niveles de Glucemia basal y Hb A1c
- Estimar la prevalencia de Dislipemia
- Estimar la prevalencia de Sobrepeso y Obesidad
- Estimar la prevalencia de tabaquismo
- Estimar la prevalencia de diabéticos tipo 2 integrados en el concepto de SM según criterios ATP-III
- Estimar la presencia de factores de riesgo cardiovascular clásicos y de trastornos clínicos asociados, en pacientes diabéticos tipo 2 hipertensos.
- Estimar el riesgo absoluto y proyectado en los pacientes del estudio con las ecuaciones de Framingham y SCORE respectivamente
- Contrastar el RCV según los dos tipos de ecuaciones matemáticas utilizadas en el estudio
- Valorar la orientación terapéutica más adecuada para la prevención de morbimortalidad cardiovascular en los pacientes del estudio.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. TIPO DE DISEÑO

Para alcanzar los objetivos generales y específicos, hemos realizado un diseño observacional, de corte transversal, de los datos registrados en el momento de la inclusión de los pacientes en el estudio de predicción del riesgo cardiovascular a 10 años. Los pacientes fueron seleccionados de forma oportunista, entre aquellos derivados desde Atención Primaria a Consulta Externa de Endocrinología. Para la recogida de datos hemos elaborado un cuestionario estandarizado.

2. POBLACIÓN

2.1. POBLACIÓN DE REFERENCIA.

Pacientes derivados desde Atención Primaria a Consultas Externas de Endocrinología, en la Zona Norte de la provincia de Granada, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, durante el periodo comprendido entre 2000-2004.

2.2. POBLACIÓN ELEGIBLE

La selección de la muestra se realizó en función de que fueran pacientes hipertensos, con o sin tratamiento, derivados desde Atención Primaria a Consultas Externas de Endocrinología (Hospital Universitario Virgen de las Nieves), con edades comprendidas entre 20 y 75 años. Fueron criterios de elección, disponer de registro de cifras de presión arterial, colesterol, hábito tabáquico, diagnóstico de diabetes, por ser las variables necesarias para alcanzar los objetivos principales del estudio. Se obtuvieron otras variables de sujeto (obesidad, IMC, peso, talla) y variables clínicas (tratamiento con fármacos antihipertensivos, fármacos hipolipemiantes, control glucémico y diabético, etc.)

2.3. POBLACIÓN DE ESTUDIO

Todos los pacientes hipertensos con y sin tratamiento, derivados desde Atención Primaria a Consulta Externa de Endocrinología, atendidos durante el periodo 2000-2004, que cumplían los criterios de inclusión en el estudio. Fueron excluidos los pacientes menores de 20 años y mayores de 75 y aquellos que no presentaban controles analíticos y/o determinación de la PA. Por lo tanto, de los 654 pacientes derivados durante el periodo de estudio, desde Atención Primaria, fueron seleccionados los 200 pacientes que configuraron la muestra definitiva.

3. RECOGIDA DE INFORMACIÓN

Los datos relativos a las variables consideradas en el estudio, fueron recogidos de la historia clínica de los pacientes y en su caso, en la consulta de endocrinología, durante el período de estudio, siguiendo el formulario elaborado en Microsoft Access 97.

4. VARIABLES EN ESTUDIO

Para una mejor comprensión y desarrollo del trabajo, las variables estudiadas han sido clasificadas en los siguientes grupos:

4.1. Variables de sujeto

4.2. Variables clínicas

La información de este tipo de variables, fue recogida en la consulta siguiendo el formulario elaborado para el estudio.

4.1. VARIABLES DE SUJETO

- Edad (años en la fecha de la evaluación)
- Sexo (Hombre o Mujer)

- Edad de riesgo (Hombre ≥ 55 años o mujer ≥ 65 años)
- Peso (en Kg)
- Talla (en cm)
- Índice de masa corporal – IMC- (Kg/m^2):
 - Obesidad: Índice de masa corporal (IMC) ≥ 30
 - Sobrepeso: IMC entre 25 – 30
 - (Según el Expert Panel on the Identification, Evaluation and Treatment of Overweight)
- Perímetro de cintura en cm
- Tabaquismo
 - No fumadores o exfumadores de más de un año (OMS, 1994)
 - Fumadores activos

4.2. VARIABLES CLÍNICAS

4.2.1. VARIABLES RELATIVAS A DIABETES

Se consideraron pacientes diabéticos los individuos con tratamiento antidiabético o con valores de glucemia basal superiores a 125mg/dL según American Diabetes Association (ADA).

Tratamiento antidiabético prescrito, según grupos farmacológicos:

- Sin tratamiento
- Desconoce tratamiento
- Dieta
- Antidiabéticos orales
- Insulina

Enfermedad cardiovascular

Según las recomendaciones de la OMS adoptadas por la Sociedad Internacional de Hipertensión, la presencia de una o más de una, de las siguientes patologías

- Accidente cerebrovascular
- Cardiopatía coronaria

Control glucémico: Hemoglobina glicosilada (HbA1c)

Se utilizó para el estudio la media de dos determinaciones de HbA1c solicitadas en consulta durante el periodo de estudio.

Como punto de corte para considerar al paciente bien controlado se consideraron valores por debajo de 7%.

- Buen control glucémico. **Niveles de Hb A1c \leq 7%**

4.2.2. VARIABLES RELATIVAS A DISLIPEMIA

Se utilizó para el estudio la media de dos determinaciones analíticas realizadas durante el tiempo de estudio.

- Colesterol total
- HDL colesterol
- LDL colesterol
- TG

Control dislipémico

Hemos utilizado las recomendaciones del ATP-III para realizar la siguiente clasificación simplificada, de las hiperlipidemias por sus implicaciones terapéuticas:

- Hipercolesterolemia límite: colesterol total 200-249 mg/dL (5.17-6.45 mmol/L) y triglicéridos < 200 mg/dL (2.26 mmol/L)
- Hipercolesterolemia definida: colesterol total > 250 mg/dL (6.45 mmol/L) y triglicéridos < 200 mg/dL (2.26 mmol/L). En prevención secundaria y en pacientes diabéticos hablamos de hipercolesterolemia definida para valores de colesterol > 200 mg/dL (5.17 mmol/L).
- Hipertrigliceridemia: colesterol total < 200 mg/dL (5.17 mmol/L) y triglicéridos > 200 mg/dL (2.26 mmol/L). En prevención secundaria y en pacientes diabéticos hablamos de hipertrigliceridemia para valores > 150 mg/dL (1.69 mmol/L).
- Hiperlipidemia mixta: colesterol total > 200 mg/dL (5.17 mmol/L) y triglicéridos > 200 mg/dL (2.26 mmol/L)

Tratamiento Dislipemia

- Sin tratamiento
- Desconoce tratamiento
- Tratamiento con fibratos
- Tratamiento con estatinas
- Tratamiento con estatinas + fibratos

4.2.3. VARIABLES RELATIVAS A HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Para el estudio hemos utilizado la media aritmética de los dos últimos registros de presión arterial sistólica y diastólica realizados en consulta y espaciados por seis meses.

Control tensional

Para clasificar a los pacientes en base a su buen o mal control tensional se utilizaron las directrices de la Sociedad Europea de Hipertensión-Sociedad Europea de Cardiología (SEH-SEC) de 2003 que se detallan a continuación.

Tabla 17. Niveles de TA según las SEC/SEH (2003)

Categoría	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
Óptima	<120	<80
Normal	120-129	80-84
Normal-Alta	130-139	85-89
HTA Grado 1 (leve)	140 – 159	90–99
HTA Grado 2 (moderada)	160 – 179	100-109
HTA Grado 3 (grave)	≥180	≥110
HTA Sistólica aislada	≥140	≤90

Cuando las cifras de PAS y de PAD están en categorías distintas, debe seleccionarse la categoría más elevada para clasificar el estado de la PA.

Tratamientos antihipertensivos prescritos (Por grupos farmacológicos)

- Sin tratamiento
- Desconoce tratamiento
- IECAs.
- ARA-II.
- Diuréticos
- Bloqueadores de los canales del calcio
- Betabloqueantes.
- Alfabloqueantes.
- Combinación de ARA-II + diurético
- Combinación de IECA + diurético

5. PROCEDIMIENTO

Síndrome Metabólico

Para encuadrar a los pacientes dentro del concepto de Síndrome Metabólico (SM) hemos utilizado los criterios propuestos por el ATP-III, debiendo cumplirse 2 ó más de ellos.

FACTOR DE RIESGO	DEFINICIÓN
Obesidad abdominal	Circunferencia de la cintura > 102 cm (40 pulg) en hombres y > 88 cm (35 pulg) en mujeres
Triglicéridos altos	≥ 150 mg/dL o ≥ 1,7 mmol/L
Colesterol HDL bajo	< 40 mg/dL ó < 1,03 mmol/L en hombres y < 50 mg/dL ó < 1,4 mmol/L en mujeres
Hipertensión arterial	≥ 130/≥ 85 mmHg
Hiperglucemia en ayunas	≥ 110mg/dL ó 6,1 mmol/L

Riesgo Cardiovascular

Para la estratificación del riesgo cardiovascular hemos utilizado:

1. Las tablas de Framingham calibradas en el estudio DORICA (Aranceta J, 2004), que sustituyen los parámetros de la población del estudio americano, por la estimación de la tasa de acontecimientos coronarios en España a partir del estudio IBERICA (Marrugat J, 2002), y la edad media y la prevalencia de factores de riesgo estimada en el conjunto de datos configurado en el estudio DORICA. En esta ecuación se consideran el cHDL y el grado de hipertensión arterial a partir de la PAS y PAD. Puesto que la ecuación de Framingham tiene en cuenta la incidencia de todos los acontecimientos coronarios, no sólo los acontecimientos mayores, y se desconoce la tasa de incidencia de angina y de infarto agudo de miocardio (IAM) silente en España, se ha asumido que la proporción de estos acontecimientos es similar a la observada en el estudio de Framingham, aplicando el factor de corrección proporcional estimado, que incrementa la tasa de incidencia de acontecimientos mayores en varones y mujeres, respectivamente. En la expresión gráfica de las tablas de riesgo se ha utilizado un código de colores para indicar la intensidad gradual del riesgo en las distintas combinaciones de factores en varones y mujeres, de manera independiente para las personas diabéticas y no diabéticas, como queda reflejado en las tablas 18, 19, 20 y 21.

VARONES NO DIABÉTICOS

No fumadores

CT (mg/dl) PAS/PAD	< 160	180	220	260	≥ 280
≥ 160/100	6	11	14	19	22
140-159/ 90-99	6	11	13	17	20
130-139/ 85-89	5	8	10	14	16
120-129/ 80-84	3	7	8	11	12
< 120/80	3	7	8	11	12

Fumadores

CT (mg/dl) PAS/PAD	< 160	180	220	260	≥ 280
≥ 160/100	10	19	22	22	34
140-159/ 90-99	9	17	20	20	31
130-139/ 85-89	7	14	16	16	25
120-129/ 80-84	6	11	13	13	20
< 120/80	6	11	13	13	20

55-64 años

CT (mg/dl) PAS/PAD	< 160	180	220	260	≥ 280
≥ 160/100	4	8	9	13	14
140-159/ 90-99	4	7	8	11	13
130-139/ 85-89	3	6	7	9	11
120-129/ 80-84	2	4	5	7	8
< 120/80	2	4	5	7	8

CT (mg/dl) PAS/PAD	< 160	180	220	260	≥ 280
≥ 160/100	7	13	15	20	23
140-159/ 90-99	6	12	14	19	21
130-139/ 85-89	5	9	11	15	17
120-129/ 80-84	4	7	8	11	13
< 120/80	4	7	8	11	13

45-54 años

CT (mg/dl) PAS/PAD	< 160	180	220	260	≥ 280
≥ 160/100	3	5	6	8	9
140-159/ 90-99	2	4	5	7	8
130-139/ 85-89	2	3	4	6	7
120-129/ 80-84	1	3	3	4	5
< 120/80	1	3	3	4	5

CT (mg/dl) PAS/PAD	< 160	180	220	260	≥ 280
≥ 160/100	4	8	10	13	15
140-159/ 90-99	4	7	9	12	14
130-139/ 85-89	3	6	7	9	11
120-129/ 80-84	2	4	5	7	8
< 120/80	2	4	5	7	8

35-44 años

CT (mg/dl) PAS/PAD	< 160	180	220	260	≥ 280
≥ 160/100	1	3	3	5	6
140-159/ 90-99	1	2	3	4	5
130-139/ 85-89	1	2	2	3	4
120-129/ 80-84	< 1	1	2	2	3
< 120/80	< 1	1	2	2	3

CT (mg/dl) PAS/PAD	< 160	180	220	260	≥ 280
≥ 160/100	2	5	6	8	10
140-159/ 90-99	2	4	5	7	9
130-139/ 85-89	2	3	4	6	7
120-129/ 80-84	1	3	3	4	5
< 120/80	1	3	3	4	5

25-34 años

Riesgo a 10 años	
Muy alto	≥ 40%
Alto	20-39%
Moderado	10-19%
Ligero	5-9%
Bajo	< 5%

Si el cHDL < 35 mg/dl, el riesgo real = riesgo × 1,5
Si el cHDL ≥ 60 mg/dl, el riesgo real = riesgo × 0,5

Tabla 18

VARONES DIABÉTICOS

No fumadores

CT (mg/dl) PAS/PAD	< 160	180	220	260	≥ 280
≥ 160/100	9	18	21	27	31
140-159/ 90-99	9	16	19	25	29
130-139/ 85-89	7	13	15	20	23
120-129/ 80-84	5	10	12	16	18
< 120/80	5	10	12	16	18

Fumadores

CT (mg/dl) PAS/PAD	< 160	180	220	260	≥ 280
≥ 160/100	15	28	32	42	46
140-159/ 90-99	14	26	30	39	43
130-139/ 85-89	11	21	24	32	36
120-129/ 80-84	9	16	19	25	29
< 120/80	9	16	19	25	29

55-64 años

CT (mg/dl) PAS/PAD	< 160	180	220	260	≥ 280
≥ 160/100	6	12	14	19	21
140-159/ 90-99	6	11	13	17	20
130-139/ 85-89	4	8	10	14	16
120-129/ 80-84	3	6	8	10	12
< 120/80	3	6	8	10	12

CT (mg/dl) PAS/PAD	< 160	180	220	260	≥ 280
≥ 160/100	10	19	22	29	33
140-159/ 90-99	9	17	20	27	31
130-139/ 85-89	7	14	16	22	25
120-129/ 80-84	6	11	13	17	20
< 120/80	6	11	13	17	20

45-54 años

CT (mg/dl) PAS/PAD	< 160	180	220	260	≥ 280
≥ 160/100	4	7	9	12	14
140-159/ 90-99	3	7	8	11	13
130-139/ 85-89	3	5	6	9	10
120-129/ 80-84	2	4	5	7	8
< 120/80	2	4	5	7	8

CT (mg/dl) PAS/PAD	< 160	180	220	260	≥ 280
≥ 160/100	6	12	14	19	22
140-159/ 90-99	6	11	13	18	20
130-139/ 85-89	5	9	10	14	16
120-129/ 80-84	3	7	8	11	13
< 120/80	3	7	8	11	13

35-44 años

CT (mg/dl) PAS/PAD	< 160	180	220	260	≥ 280
≥ 160/100	2	5	5	7	9
140-159/ 90-99	2	4	5	7	8
130-139/ 85-89	2	3	4	5	6
120-129/ 80-84	1	2	3	4	5
< 120/80	1	2	3	4	5

CT (mg/dl) PAS/PAD	< 160	180	220	260	≥ 280
≥ 160/100	4	8	9	12	14
140-159/ 90-99	4	7	8	11	13
130-139/ 85-89	3	5	7	9	10
120-129/ 80-84	2	4	5	7	8
< 120/80	2	4	5	7	8

25-34 años

Riesgo a 10 años	
Muy alto	≥ 40%
Alto	20-39%
Moderado	10-19%
Ligero	5-9%
Bajo	< 5%

Si el cHDL < 35 mg/dl, el riesgo real = riesgo × 1,5
Si el cHDL ≥ 60 mg/dl, el riesgo real = riesgo × 0,5

Tabla 19

MUJERES NO DIABÉTICAS

No fumadoras

CT (mg/dl) PAS/PAD	< 160	180	220	260	≥ 280
≥ 160/100	8	10	12	12	16
140-159/ 90-99	6	8	10	10	14
130-139/ 85-89	4	6	7	8	10
120-129/ 80-84	4	6	7	8	10
< 120/80	3	4	4	5	6

Fumadoras

CT (mg/dl) PAS/PAD	< 160	180	220	260	≥ 280
≥ 160/100	10	13	16	16	21
140-159/ 90-99	8	11	13	14	18
130-139/ 85-89	6	8	10	10	14
120-129/ 80-84	6	8	10	10	14
< 120/80	4	5	6	6	8

55-64
años

CT (mg/dl)
PAS/PAD < 160 180 220 260 ≥ 280

≥ 160/100	5	6	8	8	11
140-159/ 90-99	4	5	6	7	9
130-139/ 85-89	3	4	5	5	6
120-129/ 80-84	3	4	5	5	6
< 120/80	2	2	3	3	4

CT (mg/dl)
PAS/PAD < 160 180 220 260 ≥ 280

≥ 160/100	7	8	10	11	14
140-159/ 90-99	5	7	8	9	12
130-139/ 85-89	4	5	6	6	9
120-129/ 80-84	4	5	6	6	9
< 120/80	2	3	4	4	5

45-54
años

CT (mg/dl)
PAS/PAD < 160 180 220 260 ≥ 280

≥ 160/100	2	3	3	3	4
140-159/ 90-99	2	2	3	3	4
130-139/ 85-89	1	2	2	2	3
120-129/ 80-84	1	2	2	2	3
< 120/80	1	1	1	1	2

CT (mg/dl)
PAS/PAD < 160 180 220 260 ≥ 280

≥ 160/100	3	3	4	4	6
140-159/ 90-99	2	3	3	4	5
130-139/ 85-89	2	2	2	3	4
120-129/ 80-84	2	2	2	3	4
< 120/80	1	1	1	2	2

35-44
años

CT (mg/dl)
PAS/PAD < 160 180 220 260 ≥ 280

≥ 160/100	< 1	< 1	1	1	1
140-159/ 90-99	< 1	< 1	< 1	< 1	1
130-139/ 85-89	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1
120-129/ 80-84	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1
< 120/80	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1

CT (mg/dl)
PAS/PAD < 160 180 220 260 ≥ 280

≥ 160/100	< 1	1	1	1	1
140-159/ 90-99	< 1	< 1	1	1	1
130-139/ 85-89	< 1	< 1	< 1	< 1	1
120-129/ 80-84	< 1	< 1	< 1	< 1	1
< 120/80	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1

25-34
años

Riesgo a 10 años	
Muy alto	≥ 40%
Alto	20-39%
Moderado	10-19%
Ligero	5-9%
Bajo	< 5%

Si el cHDL < 35 mg/dl, el riesgo real = riesgo × 1,5
Si el cHDL ≥ 60 mg/dl, el riesgo real = riesgo × 0,5

Tabla 20

MUJERES DIABÉTICAS

No fumadoras

CT (mg/dl) PAS/PAD	< 160	180	220	260	≥ 280
≥ 160/100	14	17	21	22	28
140-159/ 90-99	11	14	17	18	23
130-139/ 85-89	8	11	13	14	18
120-129/ 80-84	8	11	13	14	18
< 120/80	5	7	8	9	11

Fumadoras

CT (mg/dl) PAS/PAD	< 160	180	220	260	≥ 280
≥ 160/100	18	23	27	28	35
140-159/ 90-99	15	19	23	23	30
130-139/ 85-89	12	14	17	18	23
120-129/ 80-84	12	14	18	18	23
< 120/80	7	9	11	11	15

55-64 años

CT (mg/dl) PAS/PAD	< 160	180	220	260	≥ 280
≥ 160/100	9	11	14	14	19
140-159/ 90-99	7	9	11	12	15
130-139/ 85-89	5	7	8	9	12
120-129/ 80-84	5	7	8	9	12
< 120/80	3	4	5	5	7

CT (mg/dl) PAS/PAD	< 160	180	220	260	≥ 280
≥ 160/100	12	15	18	19	24
140-159/ 90-99	10	12	15	16	20
130-139/ 85-89	7	9	11	12	16
120-129/ 80-84	7	9	11	12	16
< 120/80	4	6	7	7	10

45-54 años

CT (mg/dl) PAS/PAD	< 160	180	220	260	≥ 280
≥ 160/100	4	5	6	6	8
140-159/ 90-99	3	4	5	5	7
130-139/ 85-89	2	3	3	3	5
120-129/ 80-84	2	3	3	3	5
< 120/80	1	2	2	2	3

CT (mg/dl) PAS/PAD	< 160	180	220	260	≥ 280
≥ 160/100	5	6	8	8	11
140-159/ 90-99	4	5	6	7	9
130-139/ 85-89	3	4	5	5	6
120-129/ 80-84	3	4	5	5	6
< 120/80	2	2	3	3	4

35-44 años

CT (mg/dl) PAS/PAD	< 160	180	220	260	≥ 280
≥ 160/100	1	1	1	1	1
140-159/ 90-99	1	1	1	1	1
130-139/ 85-89	< 1	< 1	1	1	1
120-129/ 80-84	< 1	< 1	1	1	1
< 120/80	< 1	< 1	< 1	< 1	< 1

CT (mg/dl) PAS/PAD	< 160	180	220	260	≥ 280
≥ 160/100	1	1	1	2	2
140-159/ 90-99	1	1	1	1	2
130-139/ 85-89	1	1	1	1	1
120-129/ 80-84	1	1	1	1	1
< 120/80	< 1	< 1	< 1	1	1

25-34 años

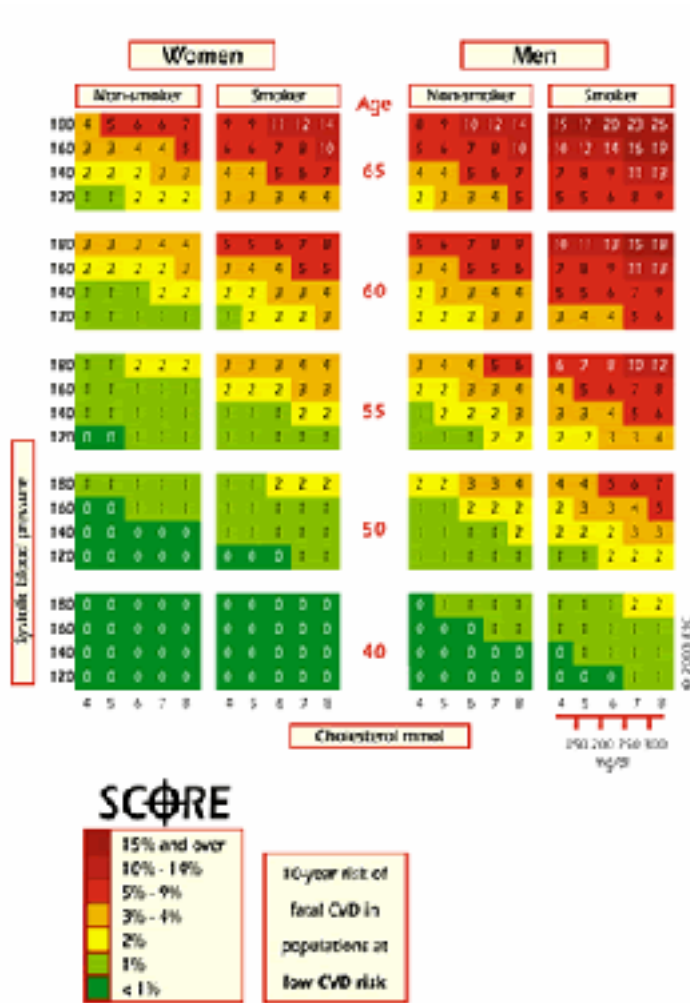
Riesgo a 10 años	
Muy alto	≥ 40%
Alto	20-39%
Moderado	10-19%
Ligero	5-9%
Bajo	< 5%

Si el cHDL < 35 mg/dl, el riesgo real = riesgo × 1,5
Si el cHDL ≥ 60 mg/dl, el riesgo real = riesgo × 0,5

Tabla 21

2. Tablas SCORE. El riesgo del SCORE se calculó mediante la ecuación publicada en el estudio para países de bajo riesgo y utilizando el colesterol total (Conroy RM, 2003). Este riesgo mide la probabilidad de fallecimiento por una causa cardiovascular en los siguientes 10 años. La definición de muerte por causa cardiovascular incluye la enfermedad coronaria y la enfermedad arteriosclerótica cardiovascular no coronaria. Se asumió que el riesgo de los pacientes de entre 66 y 75 años era igual que el correspondiente a los de 65 años.

Tabla 22. Instrucciones de uso de las tablas SCORE



- La tabla para países de bajo riesgo se debe utilizar en Bélgica, Francia, Grecia, Italia, Luxemburgo, España, Suiza y Portugal; la tabla para países de alto riesgo se debe utilizar en el resto de los países de Europa.
- Para estimar el riesgo de mortalidad cardiovascular a diez años, se debe buscar por género, hábito tabáquico y edad, aproximándose a la casilla que contenga los valores más cercanos de presión arterial sistólica (mmHg) y de colesterol total (mmol/L o mg/dL)
- En pacientes diabéticos se ha propuesto un factor de corrección, multiplicándose por dos en el caso de los varones y por cuatro en el de las mujeres.

Predicción del riesgo

Un riesgo alto de Framingham se definió cuando el valor obtenido por la ecuación de Framingham era igual o superior al 20% y un riesgo alto de SCORE cuando el valor de la ecuación del SCORE era igual o superior al 5%, como podemos observar en la siguiente tabla.

Tabla 16-bis. Riesgo de que en los 10 años siguientes se produzca:

	Enfermedad Cardiovascular grave* (estudio de Framingham)	Enfermedad CV mortal (tabla SCORE)
Bajo	< 15%	< 4%
Moderado	15-20%	4-5%
Alto	20-30%	5-8%
Muy Alto	> 30%	> 8%

6. ANALISIS DE LOS RESULTADOS

6.1. Estudio descriptivo

Hemos realizado un estudio descriptivo de la muestra, con los datos de las *Variables de sujeto* (edad, sexo, edad de riesgo, peso, talla e índice de masa corporal) y *las variables clínicas relativas a diabetes, dislipemia, hipertensión arterial, tabaquismo y sobrepeso u obesidad*, de forma global y por sexos. Se han clasificado los sujetos del estudio como pacientes con SM, en relación a la agrupación de factores de riesgo (Criterios ATP-III). Se han estimado los riesgos de enfermedad cardiovascular según la ecuación de Framingham y las tablas del SCORE, clasificando a los sujetos según el riesgo en el momento en que se recogieron los datos “Riesgo Absoluto” y el “Riesgo Proyectado” a 10 años, en Bajo, Moderado, Alto, y Muy Alto. Los diferentes grupos de riesgo se han estratificado por sexo y edad.

Para las variables con datos continuos, hemos realizado una distribución de frecuencias con sus respectivas medidas de tendencia central, de dispersión y los intervalos de confianza al 95%. Las medidas de tendencia central indican la localización de la distribución; incluyen la media y mediana. Las medidas de dispersión muestran la disimilaridad de los valores e incluyen la desviación típica, error estándar de la media, máximo y mínimo. Las representaciones gráficas de estas variables se presentan en forma de tablas y gráficos.

6.2 Análisis Inferencial

Para estimar las posibles asociaciones entre las variables recogidas en el estudio, hemos considerado como variables dependientes los niveles de riesgo cardiovascular obtenidos con la función de Framingham y las tablas del SCORE, en relación con los factores de RCV y demás variables del estudio (consideradas variables independientes).

El análisis divariado se realizó mediante tablas de contingencia resueltas mediante el estadístico “Chi Cuadrado”. Estos resultados han sido utilizados para el análisis multivariante (Regresión Logística) para las mismas variables dependientes. El nivel de significación estadística considerado, ha sido para $p < 0,05$.

Para valorar la concordancia entre la clasificación de los pacientes con ambas ecuaciones, se recodificaron los datos de riesgo en una variable dicotómica que diferenciaba a los pacientes en riesgo alto y no alto, utilizando el Índice de Kappa. Los resultados de este análisis nos permitieron establecer según el grado de concordancia obtenido, dos grupos de pacientes con riesgo alto: Grupo 1, riesgo alto según ambas ecuaciones (Framingham y SCORE) y Grupo 2: riesgo alto según una de las dos ecuaciones, para analizar posteriormente las características de los sujetos del Grupo 2.

6.3. Tratamiento de los datos

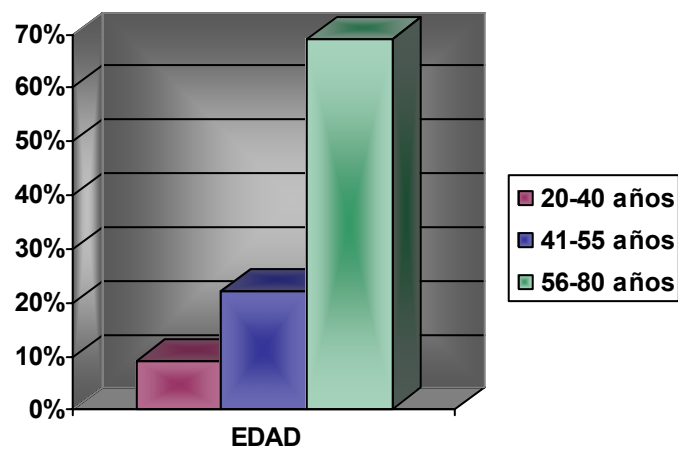
Los datos obtenidos recogidos en consulta, fueron almacenados en una base de datos elaborada con el paquete estadístico SPSS para Windows versión 12.0, con el que también se realizó el análisis de los datos. La representación gráfica de los resultados fue elaborada a través del paquete Microsoft Office 2000.

RESULTADOS

ANÁLISIS DESCRIPTIVO

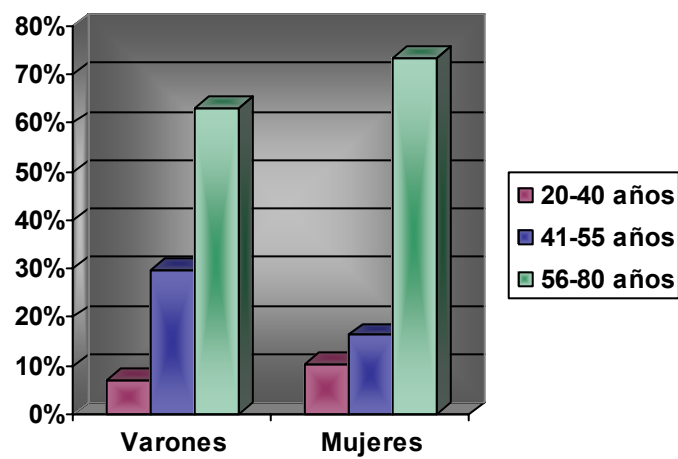
VARIABLES DE SUJETO

Figura 4. Distribución de la variable edad en los pacientes de la muestra.



En la Figura 4 observamos la edad de la muestra (n=200), clasificada en estratos de edad, obteniendo como resultado un 9% de sujetos (n=18) comprendidos entre 20 y 40 años, un 22% (n=44) entre 41 y 55 años, y un 69% (n=138) mayores de 55 años.

Figura 5. Distribución de la variable edad en los pacientes de la muestra, según género



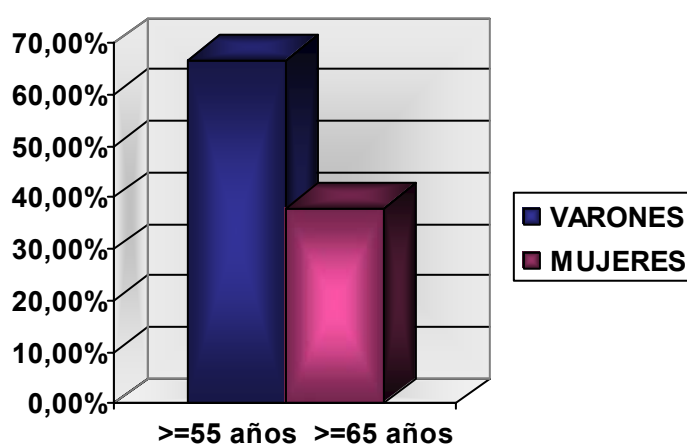
En la Figura 5 observamos la edad de la muestra, clasificada en estratos de edad, y distribuida según género, obteniendo como resultado un 7,1% de hombres comprendidos entre 20 y 40 años, un 29,8% entre 41 y 55 años, y un 63,1% mayores de 55 años, así como un 10,3% de mujeres entre 20 y 40 años, un 16,4% entre 41 y 55 años y un 73,3% mayores de 55 años.

Tabla 23. Distribución de los pacientes de la muestra según género.

	FRECUENCIA ABSOLUTA	FRECUENCIA RELATIVA
VARÓN	84	42,0%
MUJER	116	58,0%
TOTAL	200	100,0%

En la Tabla 22 se muestran la frecuencia absoluta y la frecuencia relativa (porcentaje) según género, de los sujetos incluidos en el estudio.

Figura 6. Distribución de los pacientes según edad de riesgo y género



En la figura 6 se muestra el porcentaje de hombres y mujeres que se encuentran en edad de riesgo, considerada para los hombres ≥ 55 años, encontrándonos un 66,7% clasificados como tales, y ≥ 65 años para las mujeres, con un 39,8% incluidas en dicha franja etaria.

Tabla 24. Medidas Antropométricas de la muestra.

	PESO (Kg)	TALLA (cm)	IMC (Kg/m²)	CINTURA (cm)
Válidos	200	200	196	43
Perdidos	0	0	4	157
Media	87,20	159,05	34,21	116,36
SEM	1,23	0,74	0,45	2,17
Desv.típica	17,49	10,57	6,42	14,24

En la Tabla 24 se muestran las características básicas de los sujetos que constituyen la muestra, con indicación de los valores promedio y desviación típica de las variables: peso (en Kg), talla (en cm), Índice de Masa Corporal ($IMC = \text{peso en Kg} / \text{Talla en m}^2$) y perímetro de cintura (en cm).

Tabla 25. Medidas Antropométricas, según género

VARONES				MUJERES			
n=84				n=116			
n=200	Media	SEM	Desviación típica	n=200	Media	SEM	Desviación típica
PESO (Kg)	89,08	0,59	14,72	PESO (Kg)	85,44	1,78	19,20
TALLA (m)	166,61	0,59	5,48	TALLA (m)	153,58	0,92	9,99
IMC (Kg/m²)	32,05	0,52	4,82	IMC (Kg/m²)	35,79	0,65	6,97

En la Tabla 25 se muestran diferentes medidas antropométricas según género, correspondientes a los sujetos de la muestra, con indicación de los valores promedio, error estándar de la media (SEM) y desviación típica de las variables: peso (en Kg), talla (en metros) e Índice de Masa Corporal ($IMC = \text{peso en Kg} / \text{Talla en m}^2$).

VARIABLES CLÍNICAS

Tabla 26. Valores plasmáticos medios de Colesterol, Triglicéridos y Hemoglobina glicosilada HbA1c

		Colesterol total	HDL col	LDL col	Glucemia basal	HbA1c	TG
NºPacientes	Válidos	200	147	155	185	185	79
	Perdidos	0	53	45	15	15	121
Media		216,74	45,72	138,32	180,22	7,74	270,29
SEM		3,39	1,18	3,36	4,42	0,15	37,60
Desv. típ.		48,05	14,40	41,86	60,15	2,18	34,20

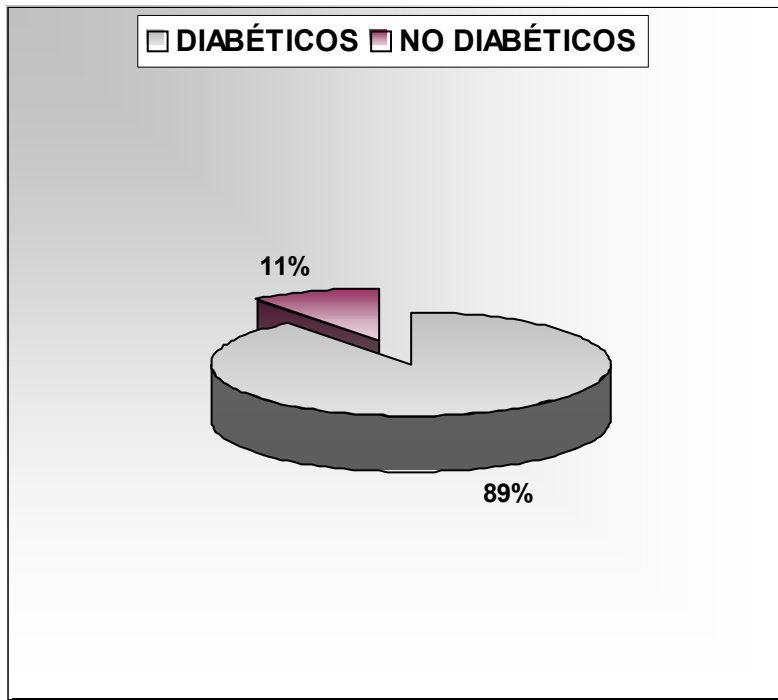
En la tabla 26 se exponen la media, error estándar de la media (SEM) y desviación típica del colesterol total, HDL colesterol, LDL colesterol, triglicéridos, glucemia basal en mg/dL y hemoglobina glicosilada en % de los sujetos de la muestra.

Tabla 27. Características generales de la muestra según género. Media de valores plasmáticos de colesterol, triglicéridos y hemoglobina glicosilada HbA1c según género.

VARONES					MUJERES			
n=84					N=116			
n=200	Valores perdidos	Media	SEM	Desviación típica	Valores perdidos	Media	SEM	Desviación típica
HEMOGLOBINA GLICOSILADA HbA_{1c}	4	7,612	0,247	2,128	11	7,821	0,197	2,22
GLUCEMIA BASAL	4	183,31	6,51	58,27	11	177,87	6,02	61,73
COLESTEROL TOTAL	0	208,67	4,33	39,70	0	222,59	4,89	52,69
HDL col	26	44,95	1,99	15,17	27	46,22	1,47	13,94
LDL col	20	132,43	4,39	35,17	25	142,47	4,79	45,72
TRIGLICÉRIDOS	54	264,37	46,65	21,03	67	237,92	53,50	34,55

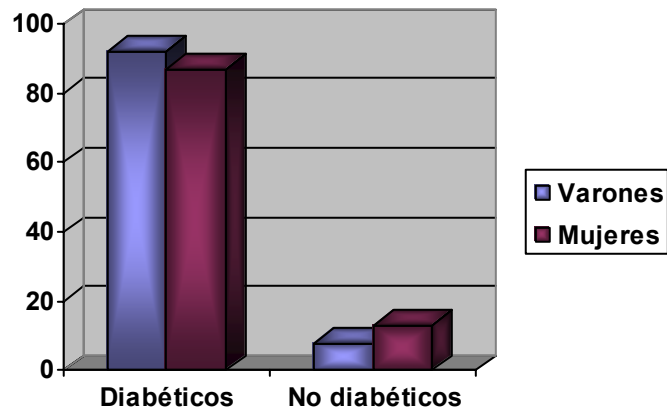
En la Tabla 27 se exponen las medias, error estándar de la media (SEM) y desviación típica del colesterol total, HDL colesterol, LDL colesterol, triglicéridos, glucemia basal (mg/dL) y hemoglobina glicosilada (%) de los sujetos de la muestra según género.

Figura 7. Porcentaje de pacientes diabéticos de la muestra.



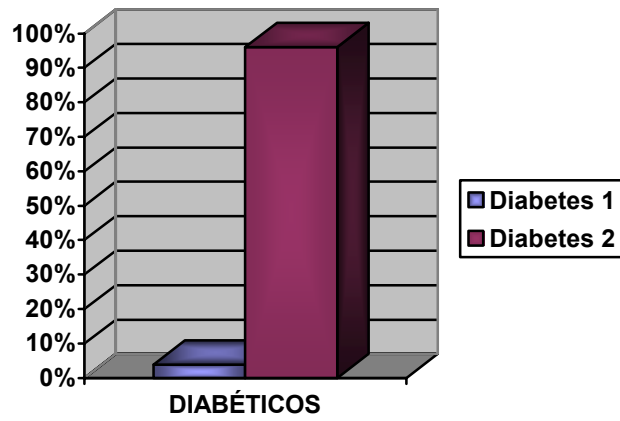
El 89% de los pacientes de nuestra muestra (n=179) son diabéticos, quedando un 11% (n=21) que no lo son y los hemos incluido y considerado como grupo control

Figura 8. Porcentaje de diabéticos y no diabéticos según género.



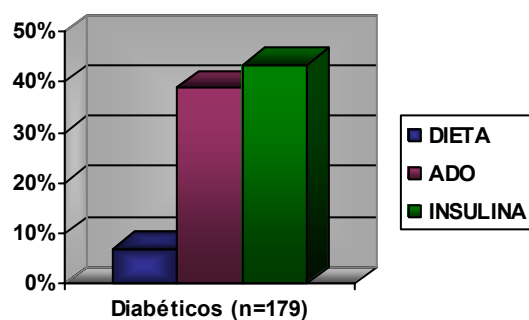
En la figura 8 se observa que de los 179 diabéticos de la muestra, 92 eran varones y 87 mujeres, mientras que de los no diabéticos 8 eran varones y 13 mujeres.

Figura 9. Porcentaje de diabéticos tipo 1 y tipo 2



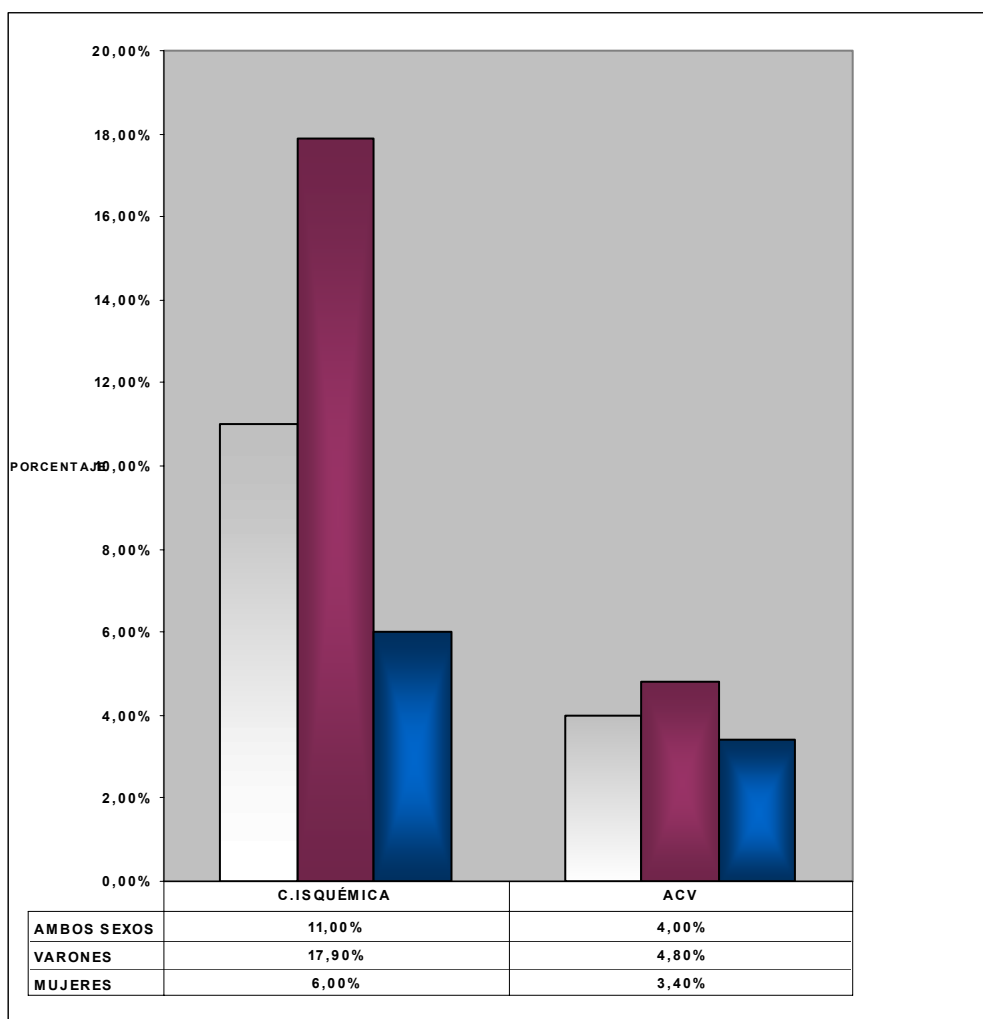
En la Figura 9 se muestran los porcentajes de ambos tipos de diabetes, el 96,1% de pacientes diabéticos tipo 2 (n=172) y un 3,9% de pacientes diabéticos tipo 1(n=7). del total de pacientes diabéticos de la muestra.

Figura 10. Tratamiento antidiabético prescrito



En la figura 10 se muestra el tratamiento que tenían prescrito los pacientes de la muestra. El 7% se controlaban con dieta, en 39% con Antidiabéticos Orales (ADO), y un 43,3% con Insulina.

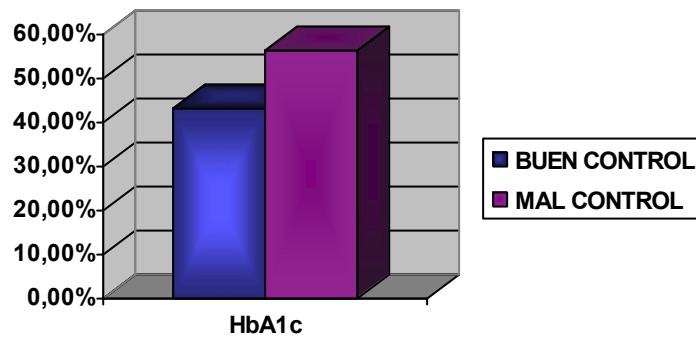
Figura 11. Porcentaje de pacientes de la muestra con Cardiopatía Isquémica y ACV (Accidente Cerebrovascular), estratificados por género.



En la figura 11 se muestra el porcentaje de pacientes que han padecido algún acontecimiento vascular, ya sea coronario o cerebral, en el total de la muestra y estratificando por género.

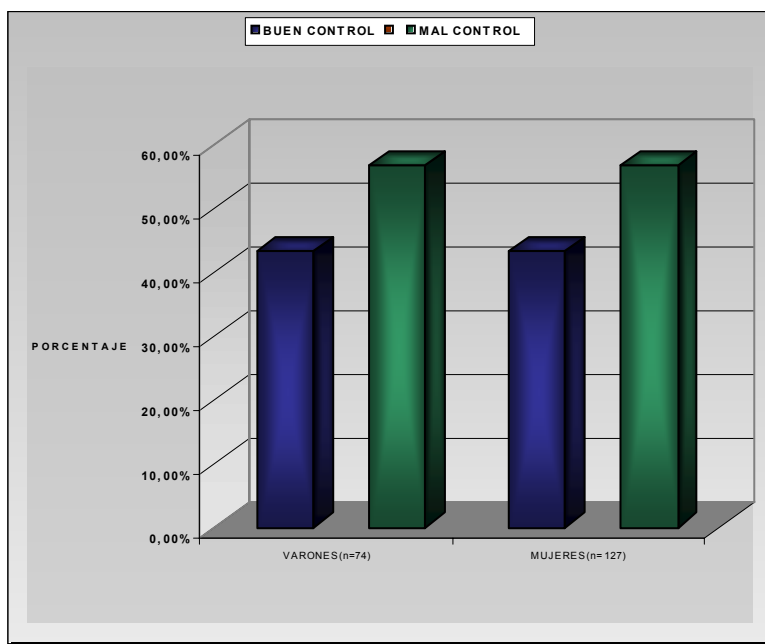
Tres sujetos de la muestra (el 1,5%) presentaron conjuntamente los dos episodios vasculares, de los cuáles 2 eran varones y 1 mujer.

Figura 12. Porcentaje de pacientes clasificados en función del control glucémico.



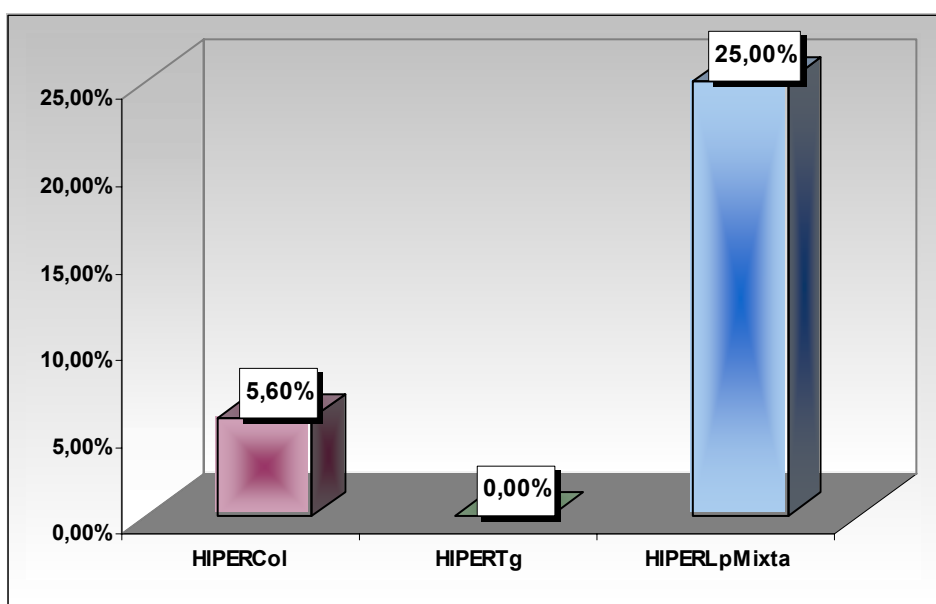
En la Figura 12 se representa gráficamente el porcentaje de pacientes agrupados según el control glucémico. Se ha considerado buen control glucémico $HbA_{1c} \leq 7\%$, y mal control $HbA_{1c} \geq 7\%$.

Figura 13. Porcentaje de pacientes clasificados según género en función del control glucémico.



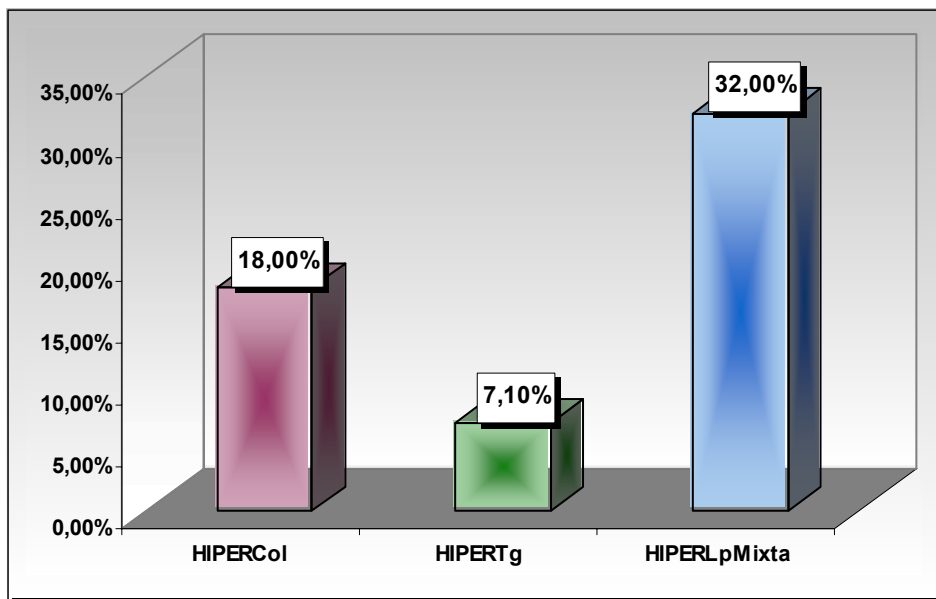
En la Figura 13 se representa gráficamente el porcentaje de pacientes según género agrupados según el control glucémico. Tanto en varones como en mujeres, presentan buen control glucémico el 43,2% y mal control el 56,8%.

Figura 14. Porcentaje de pacientes no diabéticos que presentan dislipemia, clasificados en hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e hiperlipidemia mixta.



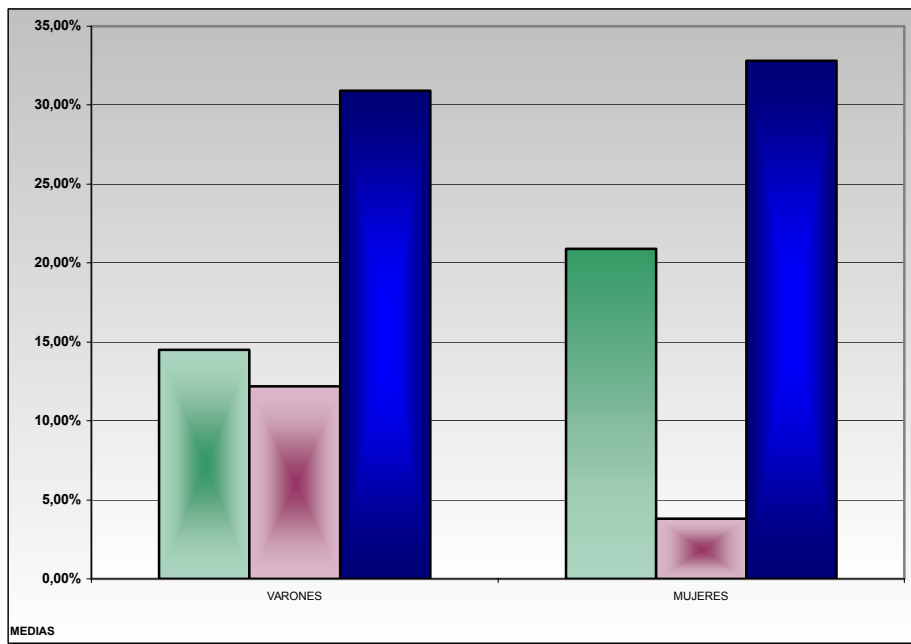
En la figura 14 se muestra el porcentaje de pacientes no diabéticos que presentan dislipemia, clasificados en hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e hiperlipidemia mixta (estratificando ésta última por género, resulta que existe un 33,3% de varones y un 22,2% de mujeres).

Figura 15. Porcentaje de pacientes diabéticos que presentan dislipemia, clasificados en hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e hiperlipidemia mixta.



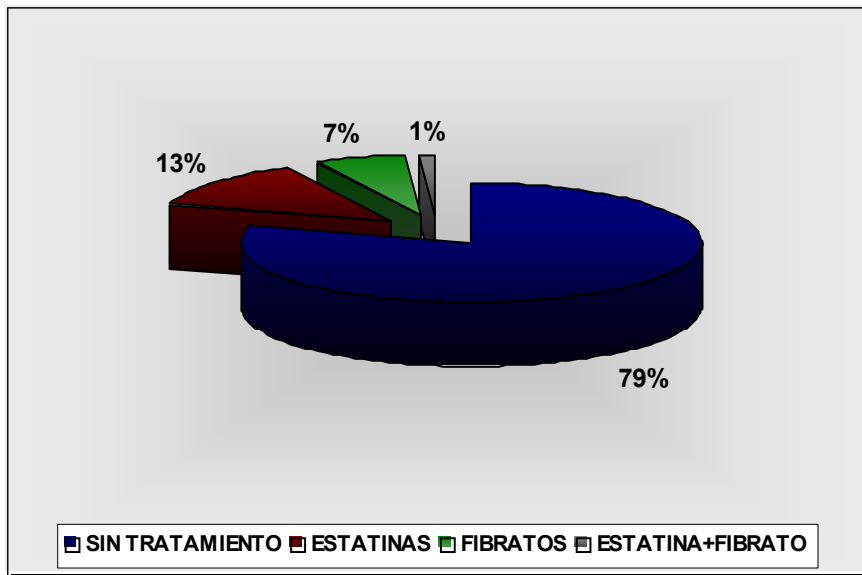
En la figura 15 se muestra el porcentaje de pacientes diabéticos que presentan dislipemia, clasificados en hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e hiperlipidemia mixta, con los resultados que aparecen en el gráfico de barras.

Figura 16. Porcentaje de pacientes diabéticos que presentan dislipemia, clasificados en hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e hiperlipidemia mixta, estratificados por género.



En la figura 16 se muestra el porcentaje de pacientes diabéticos que presentan dislipemia, clasificados en hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia e hiperlipidemia mixta, estratificados por género.

Figura 17. Utilización de los diferentes tratamientos hipolipemiantes en los pacientes diagnosticados de dislipemia



En la figura 17 se representa la utilización de los diferentes tratamientos hipolipemiantes (sin tratamiento, estatinas, fibratos o ambos) en los pacientes diagnosticados de dislipemia en nuestra consulta. El gráfico de sectores representa cada uno de los porcentajes.

Tabla 28. Características generales de la muestra. Valores medios de PA sistólica y de PA diastólica

		PA sistólica	PA diastólica
	Válidos	200	200
	Perdidos	0	0
Media		146,62	86,78
SEM		1,49	0,84
Desv. típica		21,08	11,99

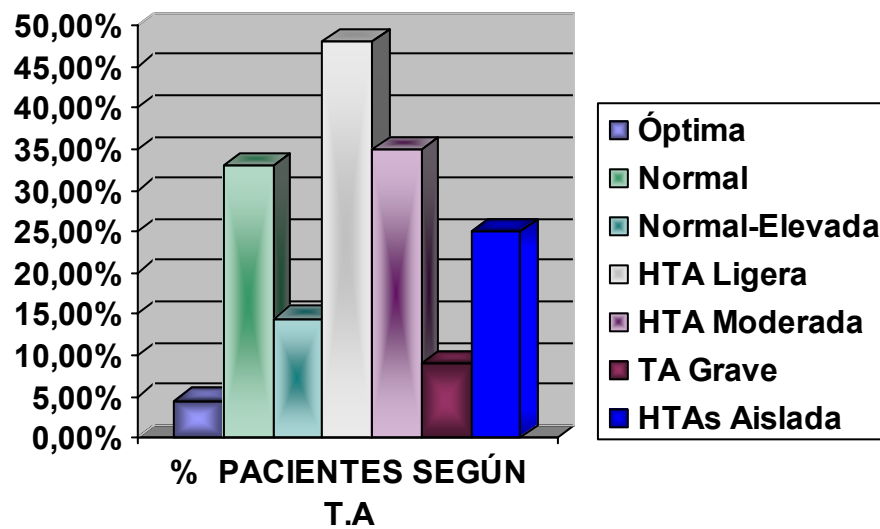
En la tabla 28 se muestran los valores medios de la tensión arterial sistólica y diastólica (mmHg) de los sujetos incluidos en la muestra.

Tabla 29: Características generales de la muestra. Niveles medios de PA sistólica y diastólica según género

VARONES n=84				MUJERES n=116			
n=200	Media	SEM	Desviación típica		Media	SEM	Desviación típica
PA sistólica (mmHg)	144,92	2,43	22,28	PA sistólica (mmHg)	147,85	1,87	20,17
PA diastólica (mmHg)	85,77	1,36	12,52	PA diastólica (mmHg)	87,51	1,07	11,59

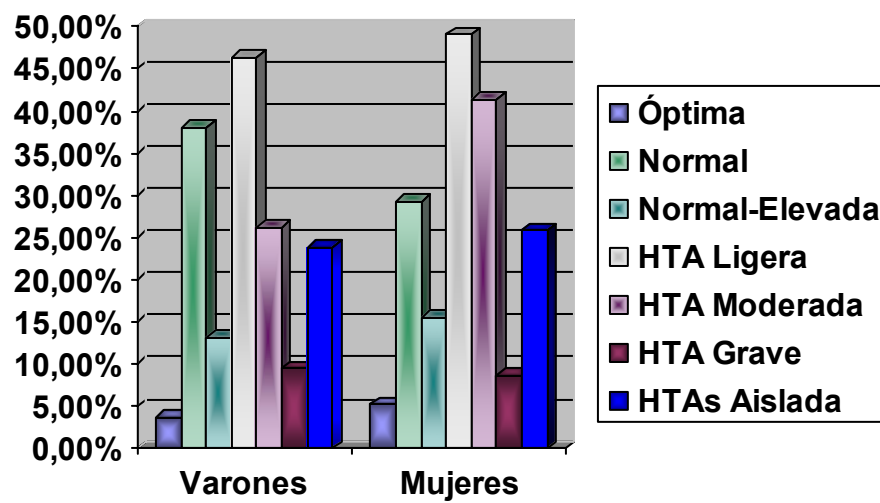
En la tabla 29 se muestran los valores medios de la tensión arterial sistólica y diastólica (mmHg) de los sujetos incluidos en la muestra, según género.

Figura 18. Clasificación de los pacientes según su Tensión Arterial en óptima, normal, normal-elevada, ligera, moderada, grave y sistólica aislada, según las directrices de la SEH/SEC (2003).



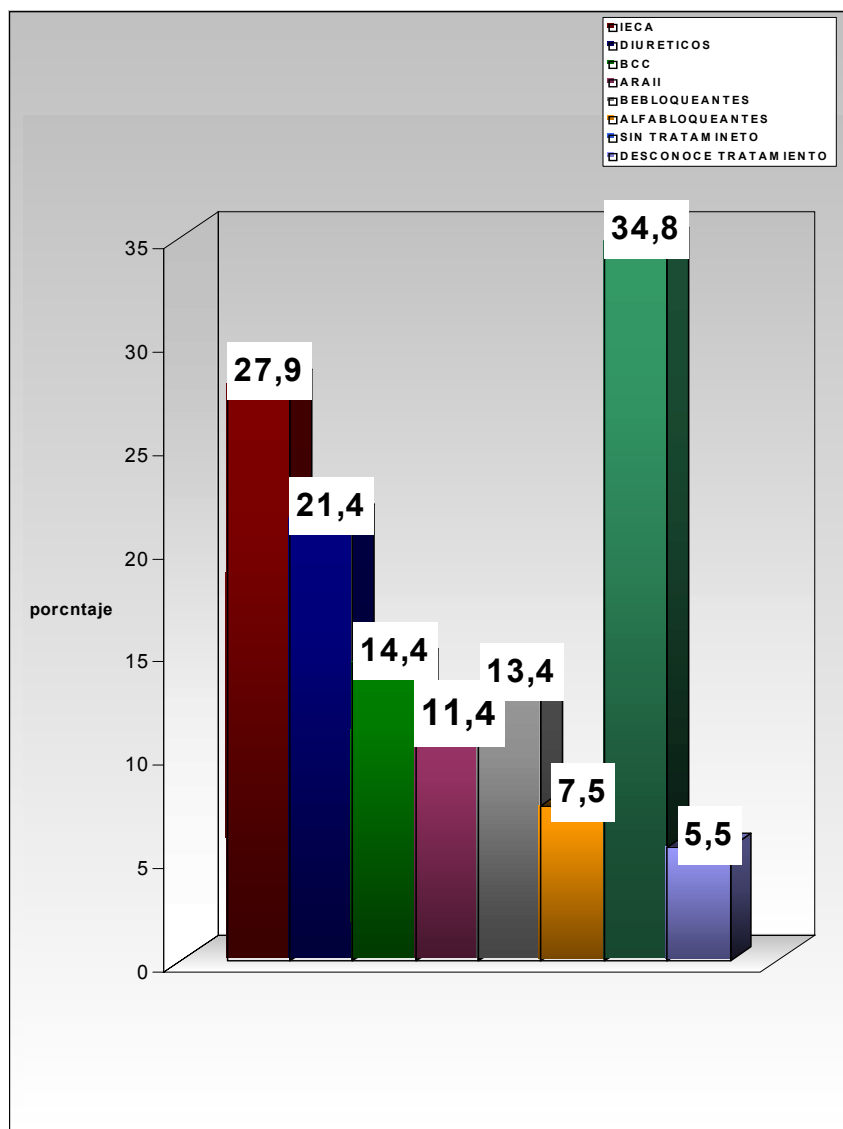
En la figura 18 hemos clasificado a los pacientes según sus niveles medios de presión arterial, encontrando que un 4,5% presentan un tensión arterial (TA) óptima, un 33% TA normal, un 14,5% TA normal-elevada, un 48% HTA ligera, un 35% HTA moderada, un 9% HTA grave y un 25% HTAs aislada.

Figura 19. Clasificación de los pacientes según su Tensión Arterial en óptima, normal, normal-elevada, ligera, moderada, grave y sistólica aislada, según las directrices de la SEH/SEC (2003), estratificado según género.



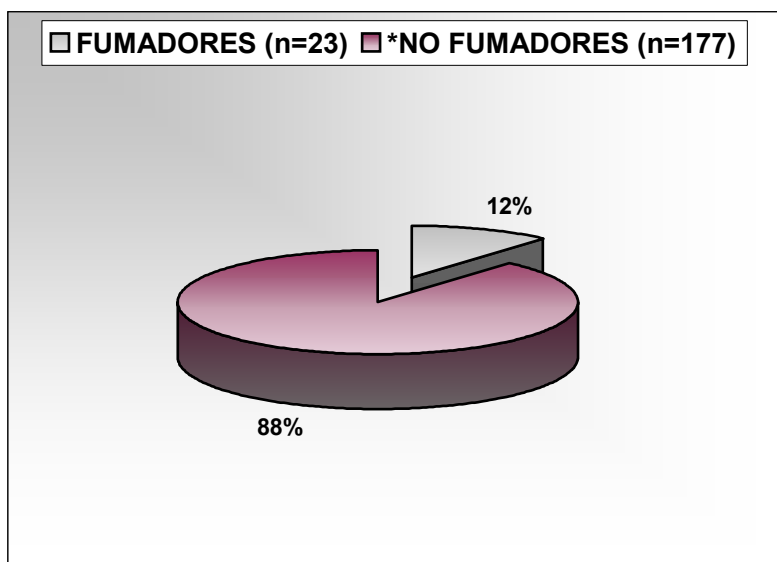
En la figura 19 hemos clasificado a los pacientes según sus niveles medios de presión arterial, encontrando en los varones que un 3,6% presentan un tensión arterial (TA) óptima, un 38,1% TA normal, un 13,1% TA normal-elevada, un 46,4% HTA ligera, un 26,2% HTA moderada, un 9,5% HTA grave y un 23,8% HTAs aislada. En las mujeres un 5,2% presentan un tensión arterial (TA) óptima, un 29,3% TA normal, un 15,5% TA normal-elevada, un 49,1% HTA ligera, un 41,4% HTA moderada, un 8,6% HTA grave y un 25,9% HTAs aislada.

Figura 20. Porcentaje de utilización de los diferentes grupos de fármacos antihipertensivos en los pacientes analizados.



En la figura 20 se muestra el porcentaje de utilización de los diferentes grupos de antihipertensivos (IECAs, diuréticos, bloqueantes de los canales del calcio o BCC, ARAII, betabloqueantes, alfabloqueantes,) utilizados en el total de los pacientes incluidos en el estudio. La altura de las barras representa el porcentaje de utilización de cada uno de ellos. También se representan aquellos que no tienen tratamiento y aquellos que lo desconocen.

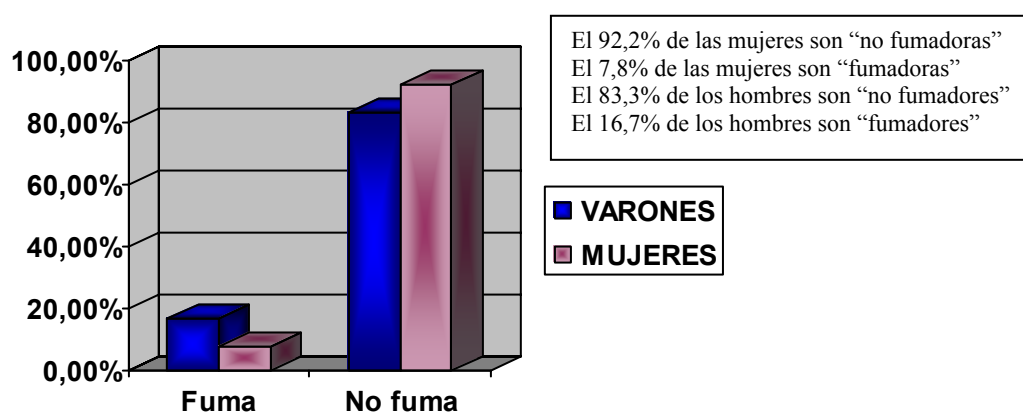
Figura 21. Porcentaje de pacientes fumadores y no fumadores*



En la figura 21 observamos el porcentaje de pacientes fumadores (12%) y no fumadores (88%) de nuestra muestra.

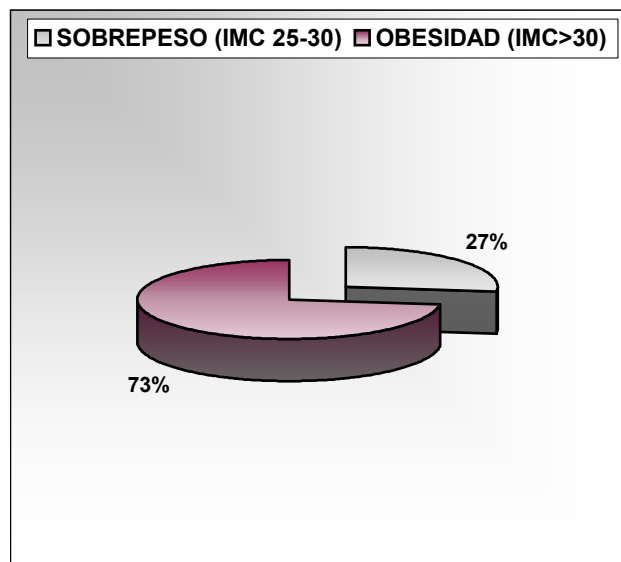
*Dentro los "NO FUMADORES" hemos incluido aquellos pacientes que son ex fumadores durante al menos 1 año.

Figura 22. Porcentaje de fumadores y no fumadores estratificados según género.



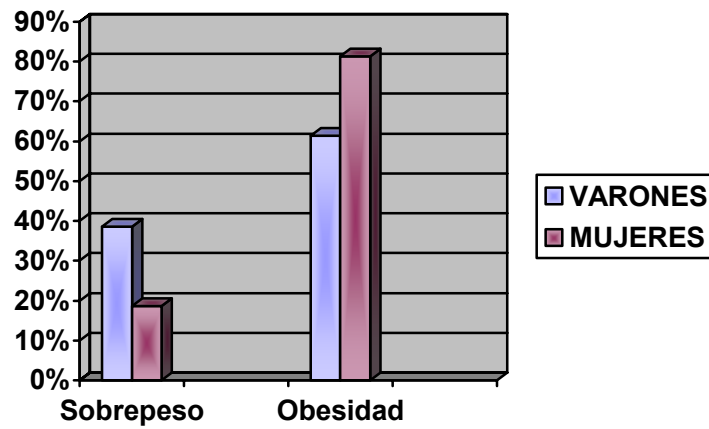
En la figura 22 se representan los porcentajes de pacientes fumadores y no fumadores según género, encontrando que el 92,2% de las mujeres son "no fumadoras", el 7,8% de las mujeres son "fumadoras", el 83,3% de los hombres son "no fumadores" y el 16,7% de los hombres son "fumadores".

Figura 23. Porcentaje de pacientes de la muestra con sobrepeso y obesidad (clasificados según el IMC)



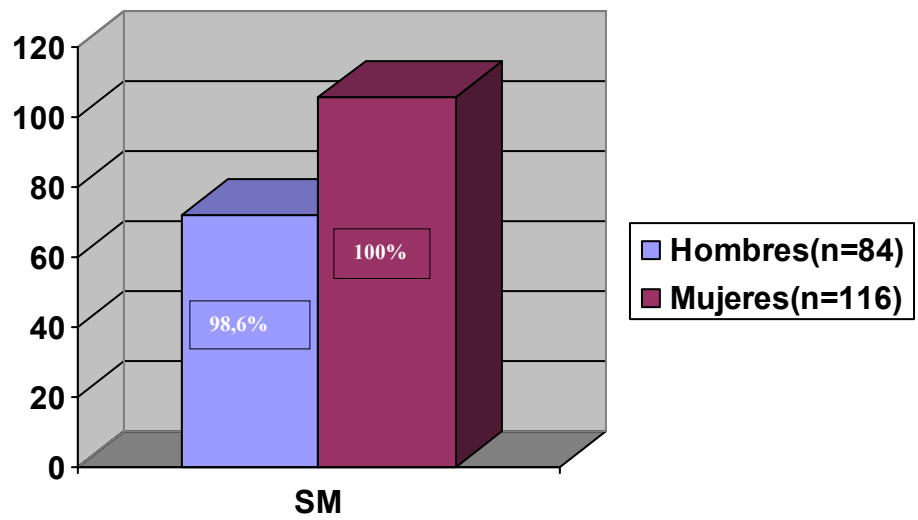
En la figura 23 observamos como el 73% de los pacientes de la muestra son obesos y el 27% sobrepeso, no encontrando en nuestra muestra pacientes normopesos.

Figura 24. Porcentaje de obesidad y sobrepesos, estratificado según género.



En la figura 24 se representa el porcentaje de pacientes con obesidad y sobrepeso, clasificados según el IMC, y estratificados por género, encontrando que el 38,6% de los varones presentan sobrepeso y el 61,4% obesidad, y que el 18,6% de las mujeres presentan sobrepeso y el 81,4% obesidad.

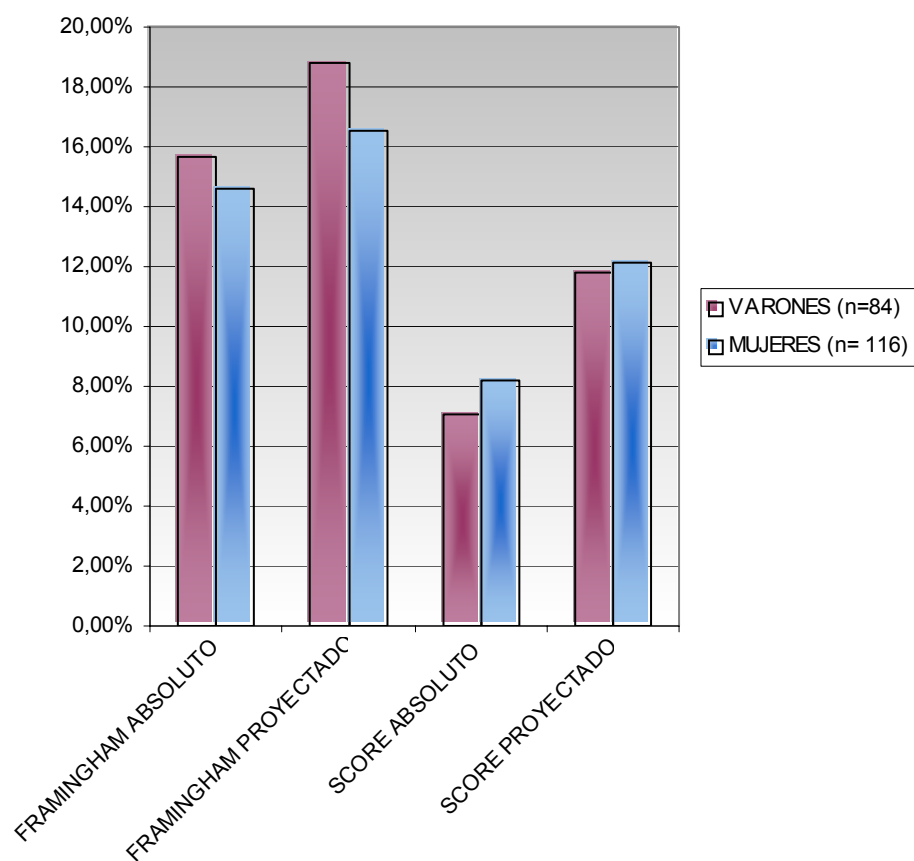
Figura 26. Porcentaje de pacientes de la muestra con Síndrome Metabólico (SM), estratificados según género.



Se han diagnosticado de Síndrome Metabólico (SM) aquellos pacientes que cumplen los criterios ATPIII (2001). En nuestra muestra son el 98,6% de los varones y el 100% de las mujeres.

ESTIMACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR. ANÁLISIS INFERENCIAL

Figura 26. Medias de los riesgos Framingahm absoluto y proyectado y SCORE absoluto y proyectado, distribuidos según género.

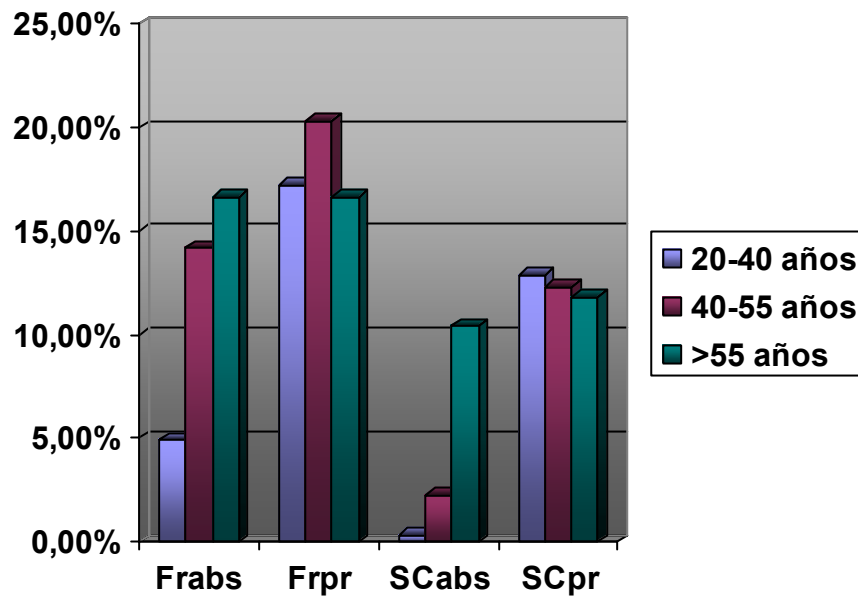


En esta figura se representan las medias de los riesgos calculados según las ecuaciones de Framingham y SCORE, tanto para varones como para mujeres, de todos los pacientes de nuestra muestra, quedando los siguientes resultados:

-Varones. Framingham absoluto: 15,70% y Framingham proyectado: 18,82%; SCORE absoluto: 7,05% y SCORE proyectado: 11,83%.

-Mujeres: Framingham absoluto: 14,58% y Framingham proyectado: 16,56%; SCORE absoluto: 8,22% y SCORE proyectado: 12,14%.

Figura 27. Medias de los riesgos Framingham absoluto y proyectado y SCORE absoluto y proyectado, estratificados por edad.



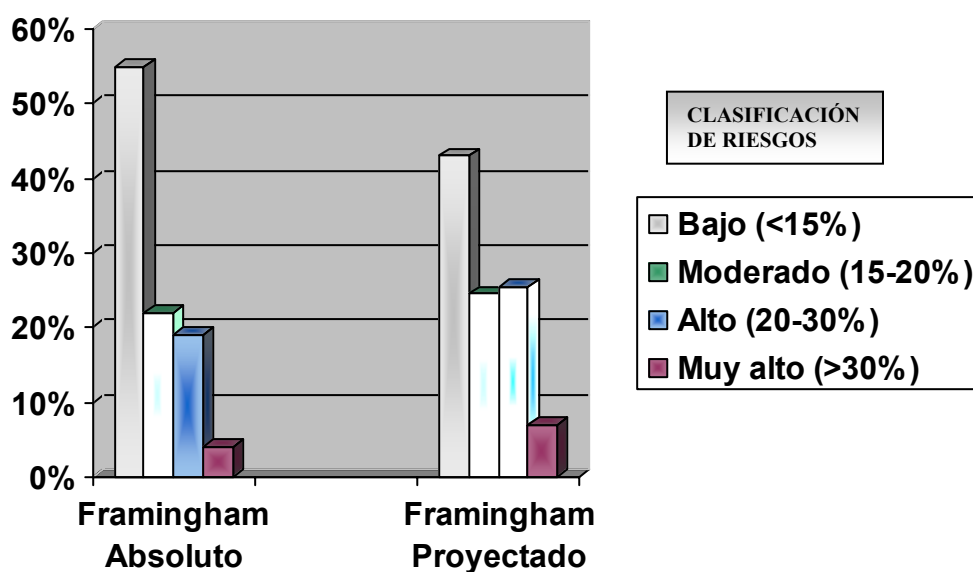
En esta figura se muestra en el gráfico de barras las medias de los riesgos según Framingham y SCORE, estratificando por grupos de edad obteniendo el siguiente resultado:

-Grupo etario 20-40 años (n=18). Framingham absoluto: 4,91% y Framingham proyectado: 17,22%; SCORE absoluto: 0,33% y SCORE proyectado: 12,88%.

-Grupo etario 40-55 años (n=44). Framingham absoluto: 14,18% y Framingham proyectado: 20,31%; SCORE absoluto: 2,25% y SCORE proyectado: 12,29%.

-Grupo etario >55 años (n=138). Framingham absoluto: 16,65% y Framingham proyectado: 16,65%; SCORE absoluto: 10,44% y SCORE proyectado: 11,81%.

Figura 28. Porcentaje de pacientes de la muestra clasificados en bajo, moderado, alto y muy alto riesgo, tanto absoluto como proyectado, según las tablas de Framingham.



En esta figura se ha clasificado a los pacientes de la muestra según su riesgo Framingham absoluto y proyectado en los siguientes niveles:

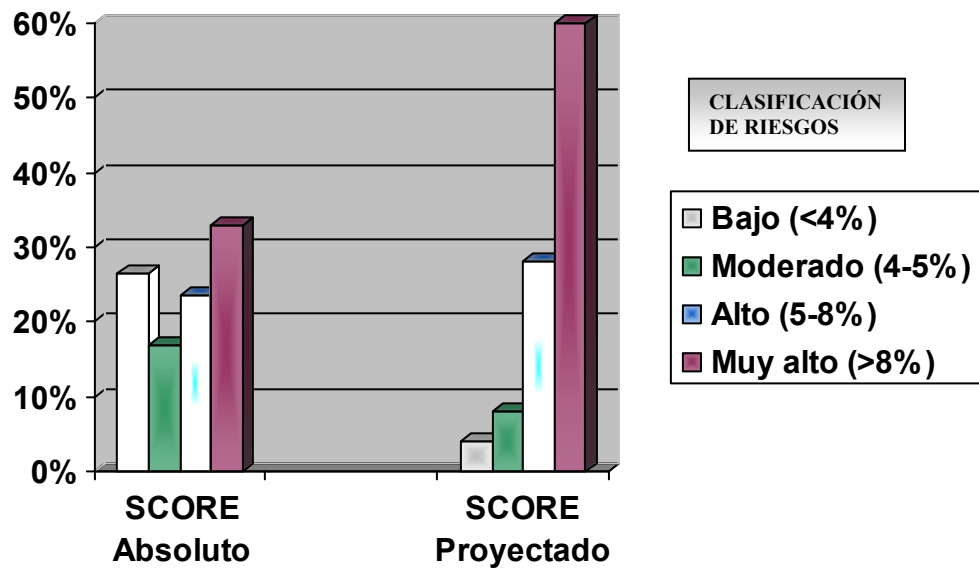
-Bajo riesgo. Framingham absoluto: 55% y Framingham proyectado: 43%.

-Moderado riesgo. Framingham absoluto: 22% y Framingham proyectado: 25%.

-Alto riesgo. Framingham absoluto: 19% y Framingham proyectado: 25,5%.

-Muy alto riesgo. Framingham absoluto: 4% y Framingham proyectado: 7%.

Figura 29. Porcentaje de pacientes de la muestra clasificados en bajo, moderado, alto y muy alto riesgo, tanto absoluto como proyectado, según las tablas de SCORE.



En esta figura se ha clasificado a los pacientes de la muestra según su riesgo SCORE absoluto y proyectado en los siguientes niveles:

- Bajo riesgo. SCORE absoluto: 27% y SCORE proyectado: 4%.
- Moderado riesgo. SCORE absoluto: 17% y SCORE proyectado: 8%.
- Alto riesgo. SCORE absoluto: 24% y SCORE proyectado: 28%.
- Muy alto riesgo. SCORE absoluto: 33% y SCORE proyectado: 60%.

Tabla 30. Porcentaje de pacientes clasificados, según el riesgo Framingham y SCORE, en bajo, moderado, alto y muy alto, estratificado por género.

	VARONES		MUJERES	
FRAMINGHAM	Absoluto	Proyectado	Absoluto	Proyectado
Bajo	51,2%	35,7%	57,8%	48,3%
Moderado	27,4%	31%	18,1%	19,8%
Alto	17,9%	25%	19,8%	25,9%
Muy alto	3,6%	8,3%	4,3%	6%
SCORE	Absoluto	Proyectado	Absoluto	Proyectado
Bajo	32,1%	1,2%	22,4%	6,1%
Moderado	9,5%	6%	22,4%	9,6%
Alto	28,6%	27,4%	19,8%	28,7%
Muy alto	29,8%	65,5%	35,3%	55,7%

En la Tabla que exponemos quedan reflejados los porcentajes de pacientes de la muestra, que se han clasificado en base al riesgo (tanto absoluto como proyectado) según las ecuaciones de Framingham y SCORE, en bajo, moderado, alto y muy alto riesgo, estratificando en varones y mujeres.

Tabla 31. Medias de los riesgos Framingham absoluto y proyectado y SCORE absoluto y proyectado, en pacientes diabéticos y no diabéticos.

	DIABÉTICOS (n=179)		NO DIABÉTICOS (n=21)		TOTAL (n=200)	
	Absoluto	Proyectado	Absoluto	Proyectado	Absoluto	Proyectado
FRAMINGHAM	15,83%	18,12%	8,42%	12,28%	15,05%	17,51%
SCORE	8,42%	12,83%	1,85%	5%	7,73%	12,01%

En la Tabla que exponemos quedan reflejadas las medias de los riesgos Framingham y SCORE (absoluto y proyectado) de los pacientes diabéticos y no diabéticos de nuestra muestra, así como del total.

Tabla 32. Porcentaje de pacientes discordantes según las ecuaciones Framingham y SCORE absolutos.

		SCORE ABSOLUTO		TOTAL
		NO ALTO	ALTO	
FRAMINGHAM ABSOLUTO	NO ALTO (bajo y moderado)	79 (39,5%)	75 (37,5%)	154
	ALTO (alto y muy alto)	8 (4%)	38 (19%)	46
Índice de Kappa = 0,224 (p<0,001)		87	113	200

Para valorar el grado de concordancia/discordancia entre ambas ecuaciones, hemos recodificado la predicción del riesgo en ALTO y NO ALTO, aplicándose el Índice de Kappa, que en este caso muestra una baja correlación estadísticamente significativa.

Tabla 33. Porcentaje de pacientes discordantes según las ecuaciones Framingham y SCORE para riesgos proyectados.

		SCORE PROYECTADO		TOTAL
		NO ALTO	ALTO	
FRAMINGHAM PROYECTADO	NO ALTO (bajo y moderado)	24 (12%)	111 (55,5%)	135
	ALTO (alto y muy alto)	0 (0%)	65 (32,5%)	65
Índice de Kappa = 0,123 (p<0,001)		24	176	200

En la tabla 33 se muestra el grado de discordancia para las ecuaciones de riesgo de Framingham y SCORE riesgos proyectados, mediante el Índice Kappa.

Tabla 34. Tabla resumen de las variables clínicas de los pacientes con riesgos discordantes (Framingham y SCORE)

N= 200		DISCORDANCIA N y %			
		FR abs no alto- SC abs alto	FR abs alto- SC abs no alto	FR pr no alto- SC pr alto	FR pr alto- SC pr no alto
Nº pacientes		75 (37,5%)	8 (4%)	111 (55,5%)	0 (0%)
Sexo	Hombre	36 (48%)	5 (62,5%)	50 (45%)	0 (0%)
	Mujer	29 (52%)	3 (37,5%)	61 (55%)	0 (0%)
Fumadores		2 (2,7%)	2 (25%)	7 (6,3%)	0 (0%)
Grado obesidad	Sobrepeso	21 (28%)	1 (12,5%)	29 (26,6%)	0 (0%)
	Obesidad	52 (69,3%)	7 (87,5%)	80 (73,4%)	0 (0%)
Edad	20-40 años	0 (0%)	0 (0%)	6 (5,4%)	0 (0%)
	41-55 años	2 (2,7%)	7 (87,5%)	17 (15,3%)	0 (0%)
	>55 años	73 (97,3%)	1 (12,5%)	88 (79,3%)	0 (0%)
DM		74 (98,7%)	6 (75%)	104 (93,7%)	0 (0%)
C.Isquémica		9 (12%)	2 (25%)	10 (9%)	0 (0%)
ACV		3 (4%)	0 (0%)	5 (4,5%)	0 (0%)
MEDIAS					
TAs/TAd		146/84 mmHg	157/98 mmHg	143/85 mmHg	0
Colesterol		204 mg/dL	224 mg/dL	210 mg/dL	0

En esta tabla se reflejan los porcentajes de pacientes que presentan discordancia en cuanto a su clasificación en riesgo “alto” o “no alto” según las predicciones de las tablas de Framingham y SCORE así como un resumen de las características clínicas más relevantes, tales como sexo, tabaquismo, grado de obesidad, edad, presencia de diabetes, cardiopatía isquémica , ACV y medias de tensión arterial y colesterol total.

Tabla 35. Análisis Bivariado de la variable “Riesgo según Framingham Absoluto” con las variables sexo, tabaco, obesidad y edad de riesgo.

N= 200	TOTAL	FRAMINGHAM ABSOLUTO				SIGNIFICACIÓN
		Bajo Riesgo	Moderado Riesgo	Alto Riesgo	Muy alto Riesgo	
Sexo						0,484
Hombre	84	21,5%	11,5%	7,5%	1,5%	
Mujer	116	33,5%	10,5%	11,5%	2,5%	
Fumadores	23	5%	2,5%	1,5%	2,5% RT 4,3	0,001
Grado obesidad						0,960
Sobrepeso	53	14,8%	5,6%	5,6%	1%	
Obesidad	143	40,8%	16,3%	12,8%	3,1%	
Edad de riesgo						
Hombres	56	11,5% RT -1,1	9%	6,5%	1%	0,049
Mujeres	44	9% RT -1,5	5%	6,5% RT 1,4	2,5%	0,03

Para realizar el Análisis Inferencial (Bivariado) hemos utilizado las tablas de contingencia con el estadístico “Chi cuadrado”, comparando los Riesgos Framingham y SCORE tanto absolutos como proyectados (estratificados en bajo, moderado, alto y muy alto riesgo), con las variables clínicas más relevantes que aparecen en cada una de las tablas de este análisis, resaltando aquellas en las que hemos obtenido significación estadística, acompañándolas de los Residuos Tipificados (RT), que informan de la correlación positiva o negativa de esa variable con el riesgo en cuestión.

Tabla 36. Análisis Bivariado de la variable “Riesgo según Framingham Proyectado” con las variables sexo, tabaco, obesidad y edad de riesgo.

N= 200	TOTAL	FRAMINGHAM PROYECTADO				SIGNIFICACIÓN
		Bajo Riesgo	Moderado Riesgo	Alto Riesgo	Muy alto Riesgo	
Sexo						0,201
Hombre	84	15%	13%	10,5%	3,5%	
Mujer	116	28%	11,5%	15%	3,5%	
Fumadores	23	1,5% RT -2,2	2,5%	3%	4,5% RT 5,8	0,001
Grado obesidad						0,469
Sobrepeso	53	12,2%	4,6%	8,2%	2%	
Obesidad	143	31,1%	19,9%	16,8%	5,1%	
Edad de riesgo						
Hombres	56	11,5%	9%	6,5%	1%	0,102
Mujeres	44	9%	5%	6,5%	2,5%	0,673

Tabla 37. Análisis Bivariado de la variable “Riesgo según SCORE Absoluto” con las variables sexo, tabaco, obesidad y edad de riesgo.

N= 200	TOTAL	SCORE ABSOLUTO				SIGNIFICACIÓN
		Bajo Riesgo	Moderado Riesgo	Alto Riesgo	Muy alto Riesgo	
Sexo						0,036
Hombre	84	13,5%	4% RT -1,7	12% RT 1	12,5%	
Mujer	116	13%	13% RT 1,4	11,5%	20,5%	
Fumadores	23	6,5% RT -2,8	1%	1%	3% RT 1,5	0,005
Grado obesidad						0,726
Sobrepeso	53	6,1%	4,1%	7,1%	9,7%	
Obesidad	143	20,9%	13,3%	16,3%	22,4%	
Edad de riesgo						
Hombres	56	1% RT -3,8	3,5%	12% RT 1,5	12,5% RT 2	0,001
Mujeres	44	0,5% RT -2,8	1% RT -2,5	7% RT 1,8	13,5% RT 2,9	0,001

Tabla 38. Análisis Bivariado de la variable “Riesgo según SCORE Proyectado” con las variables sexo, tabaco, obesidad y edad de riesgo.

N= 200	TOTAL	SCORE PROYECTADO				SIGNIFICACIÓN
		Bajo Riesgo	Moderado Riesgo	Alto Riesgo	Muy alto Riesgo	
Sexo						0,213
Hombre	84	0,5%	2,5%	11,6%	27,6%	
Mujer	116	3,5%	5,5%	16,6%	32,2%	
Fumadores	23	0,5%	0%	0%	10,6% RT 2,2	0,003
Grado obesidad						0,201
Sobrepeso	53	0%	2,1%	9,7%	15,4%	
Obesidad	143	4,1%	6,2%	18,5%	44,1%	
Edad de riesgo						
Hombres	56	0,5%	2,5%	11,5%	27,5%	0,444
Mujeres	44	0,5%	1%	7%	13,5%	0,237

Tabla 39. Análisis Bivariado de la variable “Riesgo según Framingham absoluto” con la variable Tensión Arterial clasificada según las directrices de la SEH/SEC (2003).

N= 200	TOTAL	FRAMINGHAM ABSOLUTO				SIGNIFICACIÓN
		Bajo Riesgo	Moderado Riesgo	Alto Riesgo	Muy alto Riesgo	
TA Óptima	9	4,5% RT 1,8	0% RT -1,4	0% RT -1,3	0%	0,05
TA Normal	66	21,5%	7%	4%	0,5%	0,119
TA Normal-Alta	29	9%	4%	1,5%	0%	0,323
TA Ligera	96	24%	12,5%	9,5%	2%	0,516
TA Moderada	70	15% RT -1,4	6,5%	11,5%	2% RT 2,7	0,02
TA Grave	18	3%	2%	3%	1%	0,097
TAs Aislada	50	12,5%	6,5%	5,5%	0,5%	0,621

Tabla 40. Análisis Bivariado de la variable “Riesgo según Framingham Proyectado” con la variable Tensión Arterial clasificada según las directrices de la SEH/SEC (2003).

N= 200	TOTAL	FRAMINGHAM PROYECTADO				SIGNIFICACIÓN
		Bajo Riesgo	Moderado Riesgo	Alto Riesgo	Muy alto Riesgo	
TA Óptima	9	4,5% RT 2,6	0% RT -1,5	0% RT -1,5	0%	0,006
TA Normal	66	19,5% RT 2	7,5%	5,5% RT -1,4	1,5% RT -1,7	0,004
TA Normal-Alta	29	8%	3,5%	3%	0%	0,278
TA Ligera	96	18,5%	15,5%	11,5%	2,5%	0,092
TA Moderada	70	8,5% RT -2,4	6,5% RT -1	15,5% RT 3,1	4,5% RT 1,9	0,001
TA Grave	18	2% RT -1,3	1,5%	4% RT 1,6	1,5% RT 1,6	0,048
TAs Aislada	50	12%	5,5%	7%	0,5%	0,376

Tabla 41. Análisis Bivariado de la variable “Riesgo según SCORE Absoluto” con la variable Tensión Arterial clasificada según las directrices de la SEH/SEC (2003).

N= 200	TOTAL	SCORE ABSOLUTO				SIGNIFICACIÓN
		Bajo Riesgo	Moderado Riesgo	Alto Riesgo	Muy alto Riesgo	
TA Óptima	9	1,5%	1,5%	1,5%	0%	0,162
TA Normal	66	9%	6,5%	9,5%	8%	0,272
TA Normal-Alta	29	3%	4,5%	4%	3%	0,104
TA Ligera	96	10,5%	6%	12,5%	19%	0,085
TA Moderada	70	10%	5%	3,5%	16,5% RT 2,1	0,001
TA Grave	18	1%	2%	1%	5%	0,093
TAs Aislada	50	3,5% RT -1,2	2,5% RT -1,7	6,5%	12,5% RT 2,1	0,008

Tabla 42. Análisis Bivariado de la variable “Riesgo según SCORE Proyectado” con la variable Tensión Arterial clasificada según las directrices de la SEH/SEC (2003).

N= 200	TOTAL	SCORE PROYECTADO				SIGNIFICACIÓN
		Bajo Riesgo	Moderado Riesgo	Alto Riesgo	Muy alto Riesgo	
TA Óptima	9	0,5% RT 1,1	2% RT 3,9	2%	0% RT -2,3	0,001
TA Normal	66	2%	4% RT 1,2	14,1%	13,1% RT -2,1	0,001
TA Normal-Alta	29	1%	1,5%	5%	7%	0,539
TA Ligera	96	1%	1% RT -2,1	15,6%	30,7%	0,009
TA Moderada	70	0,5% RT -1,1	1,5% RT -1,1	3,5%	29,1% RT 2,6	0,001
TA Grave	18	0%	0% RT -1,2	0,5%	8% RT 1,8	0,027
TAs Aislada	50	1,5%	0,5%	7,5%	15,6%	0,282

Tabla 43. Análisis Bivariado de la variable “Riesgo según Framingham Absoluto” con las variables de dislipemia, en diabéticos.

N= 200	TOTAL	FRAMINGHAM ABSOLUTO				SIGNIFICACIÓN
		Bajo Riesgo	Moderado Riesgo	Alto Riesgo	Muy alto Riesgo	
Hipercolesterolemia Dm	22	4,5%	4,5%	2%	0%	0,145
Hipertrigliceridemia Dm	9	4%	0,5%	0%	0%	0,064
Hiperlipidemia mixta Dm	39	9%	5%	5%	0,5%	0,310

Tabla 44. Análisis Bivariado de la variable “Riesgo según Framingham Proyectado” con las variables de dislipemia, en diabéticos.

N= 200	TOTAL	FRAMINGHAM PROYECTADO				SIGNIFICACIÓN
		Bajo Riesgo	Moderado Riesgo	Alto Riesgo	Muy alto Riesgo	
Hipercolesterolemia Dm	22	3%	4%	3%	1%	0,259
Hipertrigliceridemia Dm	9	1,5%	2,5%	0%	0,5%	0,119
Hiperlipidemia mixta Dm	39	6,5% RT -1,2	4%	7,5%	1,5% RT 2	0,037

Tabla 45. Análisis Bivariado de la variable “Riesgo según SCORE Absoluto” con las variables de dislipemia, en diabéticos.

N= 200	TOTAL	SCORE ABSOLUTO				SIGNIFICACIÓN
		Bajo Riesgo	Moderado Riesgo	Alto Riesgo	Muy alto Riesgo	
Hipercolesterolemia Dm	22	2,5%	2%	3,5%	3%	0,905
Hipertrigliceridemia Dm	9	2%	0,5%	2%	0%	0,051
Hiperlipidemia mixta Dm	39	4%	4%	6,5%	5%	0,745

Tabla 46. Análisis Bivariado de la variable “Riesgo según SCORE Proyectado” con las variables de dislipemia, en diabéticos.

N= 200	TOTAL	SCORE PROYECTADO				SIGNIFICACIÓN
		Bajo Riesgo	Moderado Riesgo	Alto Riesgo	Muy alto Riesgo	
Hipercolesterolemia Dm	22	0%	0%	3,5%	7%	0,238
Hipertrigliceridemia Dm	9	0%	0%	1%	3,5%	0,868
Hiperlipidemia mixta Dm	39	0% RT -1,9	0%	8%	11%	0,028

Tabla 47. Análisis Bivariado de la variable “Riesgo según Framingham Absoluto” con la variable Diabetes.

N= 200	TOTAL	FRAMINGHAM ABSOLUTO				SIGNIFICACIÓN
		Bajo Riesgo	Moderado Riesgo	Alto Riesgo	Muy alto Riesgo	
DIABETES	179	45,5% RT -2,6	21,5%	17,5% RT 1,7	4%	0,032

Tabla 48. Análisis Bivariado de la variable “Riesgo según Framingham Proyectoado” con la variable Diabetes

N= 200	TOTAL	FRAMINGHAM PROYECTADO				SIGNIFICACIÓN
		Bajo Riesgo	Moderado Riesgo	Alto Riesgo	Muy alto Riesgo	
DIABETES	179	35,5% RT -2	22%	24%	7% RT 1,2	0,034

Tabla 49. Análisis Bivariado de la variable “Riesgo según SCORE Absoluto” con las variable Diabetes

N= 200	TOTAL	SCORE ABSOLUTO				SIGNIFICACIÓN
		Bajo Riesgo	Moderado Riesgo	Alto Riesgo	Muy alto Riesgo	
DIABETES	179	18% RT -1,7	15,5%	22,5%	32,5% RT 1	0,001

Tabla 50. Análisis Bivariado de la variable “Riesgo según SCORE Proyectado” con las variable Diabetes

N= 200	TOTAL	SCORE PROYECTADO				SIGNIFICACIÓN
		Bajo Riesgo	Moderado Riesgo	Alto Riesgo	Muy alto Riesgo	
DIABETES	179	0% RT -2,7	6%	24%	58% RT 1	0,001

Tabla 51. Regresión logística binaria

1. FRAMINGHAM ABSOLUTO = 1,867 Edad + 2,268 Fumar + 0,062 TAs + 0,17Col - 19800
2. FRAMINGHAM PROYECTADO = 3,065Fumar + 0,080 TAs + 0,027 Col + 2,677 Dm - 21,739
3. SCORE ABSOLUTO = 5,804 Edad - 1,589 Sexo + 0,75 TAs + 3,784 Dm - 27,407
4. SCORE PROYECTADO = 1,909 Sexo + 0,125 TAs + 0,38 Col + 6,038 Dm - 24,192

Para realizar el Análisis de Regresión Logística hemos introducido como variables independientes la edad (estratificada), el sexo, el tabaquismo, los niveles de colesterol, la tensión arterial sistólica y diastólica, el grado de obesidad y la diabetes; como variables dependientes los riesgos.

Se ha pretendido analizar qué variables tienen más “peso” o importancia a la hora de predecir y proyectar los riesgos en los pacientes de nuestra muestra, obteniendo los resultados que se muestran en la figura, donde observamos las variables en cada una de estas cuatro ecuaciones.

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS

1. Análisis Descriptivo

De los 654 pacientes derivados desde Atención Primaria (Distrito Norte) a una Consulta Externa de Endocrinología (Hospital Universitario Virgen de las Nieves) durante el período 2001-2004, hemos incluido en el estudio, los 200 pacientes hipertensos con o sin tratamiento, que tenían entre 20 y 75 años y se disponía de información completa de las variables necesarias para calcular el riesgo, a la luz de las últimas recomendaciones de las sociedades europeas (CEIPC, 2004). La hipertensión se considera un factor de riesgo cardiovascular, responsable del 50% de los accidentes cerebro vasculares fundamentalmente y en menor medida coronarios (15%), que se asocia frecuentemente con otros factores de riesgo metabólicos, tales como dislipemia, diabetes y obesidad, además de relacionarse con determinados estilos de vida, considerados poco saludables, en los que prevalecen hábitos sedentarios, consumo de tabaco, etc... que harían necesario un control estricto de las medidas higiénico-dietéticas, lejos de conseguirse en la mayoría de los pacientes (Banegas JR *et al.*1999, Mc Mahon SW *et al.*1985, Luque Otero *et al.* 1991).

Para discutir los resultados de forma secuencial en el orden propuesto para los objetivos del trabajo, pasamos a describir las variables de sujeto y clínicas utilizadas para el cálculo del riesgo cardiovascular.

Edad y Género: Como se muestra en la tabla 23, de los 200 sujetos de la muestra, el 42% eran varones (n=84) y el 58% mujeres (n=116), para un rango de edad entre 20-75 años (rango utilizado como criterio de selección, por ser los límites de edad establecidos para la estimación del riesgo), y una media de 59,05 (+/- 11,85). Hemos estratificado la muestra en tres grupos de edad (fig. 4), por ser la edad un factor de riesgo no modificable que impone diferencias significativas, así el 9% de sujetos (n=18) estaban comprendidos entre 20 y 40 años, de los cuales un 7,1 % eran varones y un 10,3% mujeres; el 22% (n=44) tenían entre 41 y 55 años, 29,8% varones y 16,4% mujeres y el

69% (n=138) eran mayores de 55 años, de los que un 63,1% eran varones y un 73,3% mujeres (fig.5). Según el criterio edad de riesgo, considerada para los hombres ≥ 55 años, el 66,7% tenían edad de riesgo, mientras que sólo el 39,8% de las mujeres, al ser el punto de corte ≥ 65 años, superior al de los varones (fig.6).

Las características antropométricas de la muestra fueron: Peso 87,2 Kg (+/- 17,49); talla 159,05 cm (+/- 10,57); Índice de Masa Corporal 34,21(+/- 6,41) Kg/Talla en m². Los valores del IMC, mayor en las mujeres que en los varones, arrojaron las siguientes cifras: 32,05 (+/-4,82) y 35,79 (+/-6,97). El perímetro de cintura fue 116 cm (+/- 14,24), pero no era un dato disponible en todos los pacientes (tablas 24 y 25). Como puede observarse (fig.23), se trata de una muestra con un porcentaje importante de sobrepeso (27%), y una elevada prevalencia de obesidad (73%). El 61,4% de varones y 81,4% de mujeres eran obesas y el 38,6% de varones y el 18,6% mujeres, tenían sobrepeso, no habiendo en la muestra, pacientes con normopeso (fig.24).

El perfil lipídico de la muestra presentaba los siguientes valores medios con sus respectivas desviaciones típicas (tablas 26 y 27):

-Colesterol total 216,74 mg/dL (+/-48,05), 208,76(+/-39,7) en varones y 222,59 (+/-52,69) en mujeres. La prevalencia de hipercolesterolemia en diabéticos de nuestra muestra fue del 18%, 14,5% en varones y 20,9% en mujeres, frente al 5,6% en no diabéticos.

-HDLc 45,72 mg/dL (+/-14,40), 44,95(+/-15,17) en varones y 46,22 (+/- 13,94) en mujeres.

-LDLc 138,32 mg/dL (+/-41,86), 132,43(+/-35,17) en varones y 142,47 (+/- 45,72) en mujeres.

-Triglicéridos 270,29 mg/dL (+/-34,20), 264,37(+/-24,03) en varones y 237,92 (+/-34,95) en mujeres. La prevalencia de hipertrigliceridemia en diabéticos de nuestra muestra fue del 7,10%, 12,2% en varones y 3,80% en mujeres, frente al 0 % en no diabéticos.

La prevalencia de hiperlipidemia mixta (fig. 14, 15 y 16) en los diabéticos de nuestra muestra fue del 32%, similar en varones y mujeres, mientras que en los

pacientes no diabéticos fue del 25%, superior en varones (33,3%) que en mujeres (22,2%).

El 79% de la muestra no recibía ningún tratamiento hipolipemiante, un 13% se trataba con estatinas, un 7% con fibratos y un 1% con asociación de estatinas y fibratos (fig. 17).

El perfil glucídico de la muestra presentaba los siguientes valores medios con sus respectivas desviaciones típicas (tablas 26 y 27):

-Glucemia 180,22 mg/dL (+/- 60,15), 183,31(+/- 58,27) en varones y 177,87 (+/-61,73) en mujeres.

-HbA1c 7,74% (+/- 2,18), 7,61 (+/- 2,12) en varones y 7,82 (+/- 2,22) en mujeres. Más del 50 % de la muestra, tanto en varones como en mujeres, se consideran mal controlados con cifras de HbA1c superiores al 7% ((fig.12).

El 89% de los pacientes de nuestra muestra (n=179) eran diabéticos, de los cuales 92 eran varones y 87 mujeres, mientras que un 11% (n=21) no eran diabéticos, de los que el 8 eran varones y 13% mujeres. El 96,1% de los pacientes diabéticos, lo eran de tipo 2 (n=172). (fig. 7,8 y 9)

En cuanto al tratamiento que tenían prescrito, el 7% se controlaba con dieta, un 39% con Antidiabéticos Orales (ADO), y un 43,3% con Insulina (fig. 10).

Los valores medios de *Presión Arterial* fueron los siguientes (tablas 28 y 29):

-TAs: 146,62 mmHg (+/-21,08); en varones 144,92 (+/-22,28) y en mujeres 147,85 (+/- 20,17).

-TAd: 86,78 mmHg (+/- 11,99); en varones 85,77 (+/-12,52) y en mujeres 87,51 (+/- 11,59).

Hemos clasificado a los pacientes según los niveles medios de presión arterial (fig 18), observando que un 4,5% presentaban un tensión arterial (TA) óptima, un 33% TA normal, un 14,5% TA normal-elevada, un 48% HTA ligera, un 35% HTA moderada, un 9% HTA grave y un 25% HTA aislada, y al estratificar según género (fig. 19), observamos que de los varones, un 3,6% presentaban una tensión arterial (TA) óptima, un 38,1% TA normal, un 13,1%

TA normal-elevada, un 46,4% HTA ligera, un 26,2% HTA moderada, un 9,5% HTA grave y un 23,8% HTA sistólica aislada. En las mujeres un 5,2% presentaban tensión arterial (TA) óptima, un 29,3% TA normal, un 15,5% TA normal-elevada, un 49,1% HTA ligera, un 41,4% HTA moderada, un 8,6% HTA grave y un 25,9% HTA sistólica aislada.

El porcentaje de utilización de los diferentes grupos de fármacos antihipertensivos (fig. 20) fue el siguiente IECAs: 27,9%; Diuréticos: 21,4%; Bloqueantes de los canales del calcio: 14,4%; ARAII: 11,4%; Betabloqueantes: 13,4%; Alfabloqueantes: 7,5%; Sin tratamiento: 34,8% y que desconocían el tratamiento: 5,5%.

Respecto al *hábito tabáquico* (fig.21) de los pacientes de la muestra, el 12% eran fumadores y el 88% NO fumadores, entre los que se incluyeron los exfumadores de al menos 1 año. Al estratificar por género (fig.22), el 92,2% de las mujeres y el 83 % de los varones eran NO fumadores.

El porcentaje de sujetos de la muestra que en el momento del estudio tenían antecedentes de *enfermedad cardiovascular* fue (fig. 11):

-C.Isquémica: 17,90% de varones y 6,00 % de mujeres.

-ACV: 4,80% de varones y 3,40% de mujeres.

Hemos clasificado como *Síndrome Metabólico* (SM) aquellos pacientes que cumplen los criterios ATP-III (2001) y que en nuestra muestra fueron el 98,6% de los varones y el 100% de las mujeres (fig. 26).

En Estados Unidos la prevalencia del SM en la población natural es alrededor del 25% y aumenta con la edad (Ford *et al.* 2002, Park *et al.*2003). En España, en un estudio realizado en Canarias por Alvarez León *et al.* (2003), la prevalencia fue del 24,4 %, similar a la de Estados Unidos, y también se encontró un incremento asociado a la edad. En Valencia (Ascaso *et al.* 2001), en una muestra de 292 personas no diabéticas de entre 25 y 65 años, la prevalencia de SM fue del 31,8%, mayor en varones que en mujeres. Entre los pacientes con hipertensión, la prevalencia de SM encontrada en una población

italiana con una edad media de 50 años fue del 34% (Schillaci *et al.* 2004). Esta prevalencia aumentaba en los pacientes mal controlados (Bog-Hansen *et al.* 2003), tal vez por el incremento de la resistencia a la insulina que se encuentra en la hipertensión refractaria (Martell *et al.* 2003). En España, en un estudio sobre prevalencia de SM realizado en una muestra de 938 personas de la población natural de Aranda de Duero (Burgos) con edades comprendidas entre 35 y 75 años, hipertensos con o sin tratamiento farmacológico, y normotensos con y sin antecedentes familiares cercanos de hipertensión arterial, la prevalencia de SM fue del 12% en normotensos, y aumentó hasta el 29 y el 37% en los hipertensos sin y con tratamiento, respectivamente. Hay que señalar que el 52% de los pacientes hipertensos tratados tomaba diuréticos y que la prevalencia era mayor en las mujeres. Los autores (Martell *et al.* 2004) refieren que los mejores predictores de la presencia de SM fueron el índice de masa corporal superior a 28,8 kg/m² y los valores de glucemia superiores o iguales a 110 mg/dL. En nuestro estudio, todas las mujeres y el 98% de los varones han sido diagnosticados de SM, si bien no se trataba de población natural como en algunos de los estudios mencionados, sino de una cohorte de pacientes hipertensos, en su mayoría obesos (73%) con un IMC de 34 y el 27% restante con sobrepeso, cifra significativamente superior a la encontrada en los mencionados estudios, si bien hay que tener en cuenta que nuestros pacientes eran hipertensos con y sin tratamiento farmacológico, derivados desde Atención Primaria a consulta de endocrinología por asociación de otros factores metabólicos. Las cifras medias de PAs y PAd, fueron de 146,62 y 86,78 respectivamente, sin diferencias importantes entre varones y mujeres. Como se ha descrito con anterioridad, el 66,7 tenían edad de riesgo y el 89% eran diabéticos (92% de varones) con cifras medias de glucemia basal de 180 mg/dL y valores superiores al 7% de Hb A1c en más del 50% de la muestra. La asociación de diabetes e hipercolesterolemia alcanzó al 20.9% de las mujeres y 14,5% de los varones; mientras que la asociación con hipertrigliceridemia e hiperlipidemia mixta fue superior en varones, con cifras del 12,2% y 32% respectivamente.

Nuestros resultados, se ven apoyados por el reciente consenso de la Federación Internacional de Diabetes (IDF, 2005) según el cuál, para que una persona sea

catalogada de SM se requiere la presencia de al menos tres de los siguientes factores: Obesidad Central superior a 94cm en varones y a 80 en mujeres; cifras de TA > 130/85 mmHg; TG > 150 mg/dL; cHDL < 40 mg/dL; glucemia en ayunas > 110 mg/dL. Así en nuestra muestra, tanto hombres como mujeres presentaban cifras de PA, Colesterol-HDL, y glucemia basal superiores a las establecidas como punto de corte por la IDF, además de la obesidad, que hemos valorado a través del IMC, al no disponer del perímetro de cintura en todos los pacientes, pero merece mencionarse que la media de este parámetro fue de 116cm.

El SM también se considera un factor de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2. Es la condición que más se acerca a la identificación de aquellas personas que tienen una diabetes mellitus tipo 2 en la etapa de normoglucemia, de acuerdo con la nueva clasificación de la diabetes mellitus propuesta por la OMS.

El SM se acompaña de un aumento del riesgo cardiovascular, tal como se ha demostrado en estudios epidemiológicos realizados en Europa y en Estados Unidos. En Finlandia (Lakka *et al.* 2002), en un estudio prospectivo con pacientes diabéticos, los autores observaron que la presencia de SM multiplicaba x 3,7 veces el riesgo de mortalidad por cardiopatía isquémica y x 3,5 el de mortalidad cardiovascular en los 11 años siguientes.

En los hipertensos con SM el riesgo cardiovascular es mayor que en los hipertensos sin SM, y en un seguimiento de 10 años, Schillaci G *et al.* (2004) observaron el doble de episodios cardiovasculares, tanto coronarios como cerebrovasculares.

En nuestra muestra el 17,90% de varones, frente al 6% de las mujeres, tenían antecedentes de cardiopatía isquémica en el momento del estudio, y ACV el 4,80% de varones y 3,40% de mujeres (fig.11). La significación clínica del SM, es decir, el aumento en la incidencia de diabetes mellitus (situación que incrementa notablemente el riesgo cardiovascular), se cumple significativamente en nuestra muestra.

En la patogenia del SM, la resistencia a la insulina ocupa un lugar fundamental, aunque también tienen un papel importante la obesidad y la distribución abdominal de la grasa, que suelen acompañarse de un incremento

de la resistencia a la insulina. En el estudio Bruneck (Bonora E *et al.* 1998) se evaluó la resistencia a la insulina mediante el HOMA (Homeostasis Model Assessment), encontrándose una elevada prevalencia en muchos de los componentes del SM. Se encontró resistencia a la insulina en el 66% de los sujetos con intolerancia hidratarbonada, en el 84,2% de los sujetos con hipertrigliceridemia, en el 88% de los sujetos con concentraciones bajas de colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (cHDL), en el 84% de los diabéticos tipo 2 y en el 58% de los hipertensos. La prevalencia de resistencia a la insulina alcanzó el 95% en los sujetos que presentaban conjuntamente intolerancia hidratarbonada o diabetes tipo 2, dislipemia, e hipertensión. Nuestros resultados están en la línea del estudio Bruneck, al clasificar a los pacientes hipertensos en asociación con diabetes tipo 2 y dislipemia como SM en un 98% de los varones y 100% de las mujeres, cuya base es la resistencia a la insulina.

A finales de los años ochenta Berne C, *et al.* (1991) pusieron de manifiesto que los distintos grupos de fármacos antihipertensivos, tenían efectos diferentes sobre la sensibilidad a la insulina, de tal forma que mientras diuréticos y bloqueadores beta la reducían, los bloqueadores alfa, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina y antagonistas de los receptores de la angiotensina II la incrementaban. Posteriormente algunos estudios han puesto de manifiesto, que el tratamiento antihipertensivo con diuréticos y betabloqueantes (Gress TW, Javier Nieto F, Shahar E, Wofford MR, Brancatti FL, 2000), por un mecanismo no suficientemente aclarado, aumenta la incidencia de diabetes mellitus tipo 2. En un estudio realizado en Suecia la incidencia de diabetes en mujeres controladas durante 12 años y tratadas con diuréticos, bloqueadores beta y la combinación de ambos fue 3, 5 y 11 veces superior, respectivamente, que en las mujeres que no recibieron ningún fármaco.

En los estudios realizados en hipertensos, en los que se compara el tratamiento basado en diuréticos y bloqueadores beta con el basado en los nuevos fármacos antihipertensivos (antagonistas del calcio, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina y antagonistas de los receptores de la angiotensina II) (BPLTTC, 2003) se ha encontrado una significativa reducción

de la incidencia de diabetes mellitus en los pacientes tratados con los nuevos fármacos, en comparación con los tratados con los fármacos más antiguos, como sugieren los resultados encontrados en los estudios HOPE y CHARM (Yusuf S *et al.* 2000, 2003). La reducción de la incidencia oscila entre el 14 y el 32%. En nuestra muestra un tercio de los pacientes recibían tratamiento con diuréticos y betabloqueantes (21,4 % y 13,4% respectivamente) lo que indudablemente habrá contribuido al aumento de resistencia a la insulina y desarrollo de diabetes tipo 2, dado el elevado porcentaje de diabéticos en la muestra.

Se ha demostrado de forma inequívoca que el control de determinados factores de riesgo (hipertensión arterial, colesterol elevado, tabaquismo y diabetes) reduce el riesgo de enfermedad cardiovascular (por ello se consideran factores de riesgo "causales").

La finalidad del establecimiento de las prioridades según el riesgo cardiovascular es actuar sobre un grupo de población con un riesgo alto, en el que el beneficio absoluto de las intervenciones es lo importante.

El riesgo coronario es un término distinto al de riesgo cardiovascular y hace referencia sólo a la probabilidad de morbilidad y mortalidad por enfermedad coronaria. Dentro del concepto de riesgo coronario se distinguen dos tipos:

El riesgo coronario total que incluye la angina de pecho estable, el infarto de miocardio silente o clínicamente manifiesto, la insuficiencia coronaria (angina inestable) y la muerte por enfermedad coronaria. Es el más empleado y generalmente se considera paciente con riesgo alto al que presenta un riesgo coronario total superior o igual al 20% en los próximos 10 años (Anderson 1991, D'Agostino 2001) Este riesgo multiplicado por 1.5 sería equivalente al riesgo cardiovascular.

El riesgo de muerte cardiovascular se refiere sólo a la mortalidad. Engloba la probabilidad de mortalidad cardiovascular y no cardiovascular (fundamentalmente cerebrovascular). Este término es el utilizado en las terceras Recomendaciones Europeas de Prevención Cardiovascular. Se consideran pacientes de riesgo alto los que presentan un riesgo de muerte cardiovascular igual o superior al 5% en los próximos diez años. Como su nombre indica el cálculo del riesgo sólo es aplicable en prevención primaria,

es decir a personas libres de enfermedad CVS. Los pacientes ya diagnosticados de enfermedad CVS (prevención secundaria) se consideran directamente de riesgo alto y no es necesario realizar el cálculo.

Asimismo, los pacientes con dislipemias familiares de alto riesgo aterogénico como hipercolesterolemia familiar, hiperlipoproteinemia familiar combinada y disbetalipoproteinemia, se consideran de alto riesgo sin que sea necesario realizar el cálculo. Algunos grupos de expertos (como el ATPIII) consideran a la diabetes un equivalente de riesgo alto (Marrugat 2003). Otros (como el PAPPS) recomiendan medir el riesgo. En cualquier caso la mayoría de los autores recomienda un manejo terapéutico intensivo en estos pacientes, ya que según el informe de la Sociedad Española de Arteriosclerosis del año 2003 (SEA, 2003), las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de mortalidad (35% de todas las defunciones) e ingreso hospitalario (más de 5 millones de hospitalizaciones al año) en España, siendo responsables del 15% de los costes sanitarios totales y del 14% de la productividad perdida por mortalidad prematura.

En nuestro país, existen importantes diferencias geográficas en la mortalidad cardiovascular: Andalucía, Murcia, Canarias, Comunidad Valenciana y Baleares son las Comunidades Autónomas con mayor mortalidad, mientras Madrid, Castilla y León, Navarra y Rioja, las de menor mortalidad.

Considerando que una parte importante de la mortalidad cardiovascular se debe a factores de riesgo modificables, estas diferencias geográficas sugieren un alto potencial de prevención que podría alcanzar el 50% (SEA, 2003).

2. Estimación del riesgo cardiovascular. Análisis Inferencial

Utilidad del cálculo del riesgo CVS

La utilidad del cálculo del riesgo CVS viene definida por dos criterios:

1. Permite establecer las prioridades de prevención cardiovascular
2. Permite objetivar la decisión de la introducción o no de fármacos hipolipemiantes.

El cálculo del riesgo CVS es necesario por tanto en todos los pacientes con estos dos objetivos.

Actualmente existe una proliferación de tablas y métodos para calcular el riesgo CVS que a veces producen más confusión que claridad (Maiques 2003). Lo primero que cabe recordar es que no todas ellas calculan el mismo riesgo y que solo son aplicables a sujetos en prevención primaria (sin enfermedad CVS). Algunas, son cualitativas o semicuantitativas y sólo evalúan la presencia o ausencia de un determinado factor como las Tablas del National Cholesterol Education Program III (NCEP III) también llamado Adult Treatment Panel III (ATP III) (NCEP, 2001), aunque la mayoría son cuantitativas y valoran los factores en función de sus valores. Recientemente se han publicado tres tablas que tienen en cuenta las características de nuestro entorno, las tablas SCORE (Conroy RM 2003), las tablas de Framingham calibradas para la población española elaboradas por el grupo REGICOR (Marrugat *et al* 2003) y las tablas DORICA (Arancete *et al.* 2004).

La tabla de Framingham de Anderson, recomendada por el Grupo de Prevención Cardiovascular del PAPPS (2003) estima el riesgo coronario total (Anderson 1991, D'Agostino 2001). Esta tabla de Anderson, presenta algunas ventajas respecto a otras tablas como son: simplicidad de uso (una sola tabla para todas las situaciones), mayor precisión en el cálculo de riesgo al dar un valor numérico en vez de un rango de valores y utilizar como medida el riesgo coronario total, que es el que ha sido utilizado hasta ahora para estimar el riesgo. Además, incluye el cHDL que tiene importancia en la población española por tener niveles más altos que en otros países europeos y norteamericanos. La ecuación original de Framingham está calculada en una

población norteamericana, que tiene un riesgo coronario superior al de los países de la zona mediterránea europea (Marrugat *et al.* 2003). Por tanto, el riesgo obtenido con tablas basadas en este estudio sobrestimarán el riesgo de la población española que tiene una incidencia más baja de cardiopatía isquémica. Sin embargo, la ordenación de los pacientes en función del riesgo y la identificación de los pacientes de riesgo más elevado presumiblemente la realiza de forma adecuada. Recientemente se han publicado las tablas calibradas de Framingham para la población española (Marrugat J, Solanas P, D'Agostino *et al.* 2003) que proporcionan únicamente una estimación del riesgo coronario, pero no hay ninguna recomendación que indique a partir de qué nivel de riesgo hay que realizar la intervención preventiva. Por tanto, la traslación directa del dintel del 20% de las tablas de Framingham para catalogar a las personas de alto riesgo puede no ser adecuada, y podría privar a una parte importante de la población española de los beneficios de la prevención primaria cardiovascular. Actualmente se está llevando a cabo en Atención Primaria una validación retrospectiva de las tablas calibradas. En noviembre de 2004 han aparecido las tablas DORICA (Arancete *et al.* 2004). Algunos trabajos recientes llevados a cabo en España ponen de manifiesto que, entre las diferentes tablas disponibles, las elaboradas a partir de los datos del estudio de Framingham son las que permiten clasificar mejor a los sujetos en función del riesgo y, por tanto, ajustar mejor la intervención terapéutica (Viñas 2003). La evidencia disponible también sugiere que la adaptación de las tablas de Framingham a las características de la población en que se aplican permite una mejor clasificación. Las tablas confeccionadas a partir del estudio DORICA se derivan de la adaptación de esta función a la prevalencia de factores de riesgo en España. Por tanto, son de utilidad práctica mientras no sea posible llevar a cabo un estudio de cohortes que permita elaborar una función específica para el cálculo del riesgo coronario global o incluso para el riesgo cardiovascular en su conjunto.

Las tablas del proyecto SCORE estiman el riesgo de muerte cardiovascular por enfermedad isquémica coronaria, enfermedad cerebrovascular, arteriopatía periférica y otras enfermedades vasculares ateroscleróticas a partir de distintos

estudios de cohortes europeas (Conroy 2003, De Backer 2003, Wood 1998). Con esta nueva estimación del riesgo, implícitamente se está equiparando el 5% de riesgo de muerte cardiovascular con el 20% de riesgo coronario total, pero su equivalencia no está probada y, por tanto, se desconocen las consecuencias clínicas de su aplicación. Dadas las diferencias entre ambos sistemas de cálculo (SCORE y tablas de Framingham calibradas) con las posibles consecuencias clínicas que tendría la aplicación de una u otra, y a la espera de disponer de los resultados de la validación retrospectiva o la adaptación con los datos de mortalidad española, el Grupo de Prevención Cardiovascular del PAPPS (2003) ha creído oportuno de momento no introducir cambios, y seguir recomendando las tablas de Anderson de 1991 para la estimación del riesgo, teniendo en cuenta una serie de matices ante la reciente aparición de los resultados del proyecto SCORE basado en población europea, y presenta 2 tablas una para población de alto riesgo, referida a los países del norte de Europa y otra para población de bajo riesgo referida a los del sur de Europa que incluye la población española, por lo que sería más apropiado recomendar esta última en cuanto a una estimación más ajustada del riesgo, aunque ambas servirían para categorizar a los pacientes en vistas a una priorización de actuaciones, sobre todo para el tratamiento de la dislipemia, y así paliar la conocida sobreestimación del riesgo de estas tablas en nuestro medio.

Un reciente estudio publicado por Mostaza *et al* (2005), sobre el uso de las nuevas tablas europeas para medir la probabilidad de padecer un accidente coronario en los próximos 10 años, considera que las tablas del SCORE, disparan la cifra de españoles candidatos a recibir tratamiento farmacológico. Los autores, miembros de la Unidad de Arteriosclerosis del Hospital Carlos III de Madrid han evaluado las consecuencias de aplicar rigurosamente en la población nacional el nuevo sistema de cálculo de riesgo cardiaco, que actualmente se recomienda utilizar en todas las consultas y consideran necesario «reevaluar» los valores establecidos, ya que según sus resultados al aplicar las tablas SCORE, las personas mayores de 60 años, candidatas a un tratamiento hipolipemiante energético, serían tres veces más que si se aplicaran las tablas de Framingham.

Nosotros hemos querido estimar el riesgo absoluto (en el momento del estudio) y en los diez años siguientes (proyectado) en los sujetos de nuestra muestra, estratificando según género y edad de los pacientes.

Para ello hemos utilizado las tablas del estudio DORICA basadas en la ecuación de Framingham y las del estudio SCORE elaboradas a partir de cohortes europeas.

Las medias de los riesgos calculados según las ecuaciones de Framingham y SCORE, tanto para varones como para mujeres, de todos los pacientes de la muestra, fueron los siguientes (fig. 26):

-Varones. Framingham absoluto: 15,70% y Framingham proyectado: 18,82%; SCORE absoluto: 7,05% y SCORE proyectado: 11,83%.

-Mujeres: Framingham absoluto: 14,58% y Framingham proyectado: 16,56%; SCORE absoluto: 8,22% y SCORE proyectado: 12,14%.

Como puede observarse, no existen diferencias entre hombres y mujeres con la tabla Framingham que clasifica a los pacientes como riesgo moderado (15-20%), tanto para el riesgo absoluto como proyectado. En cambio al aplicar la tabla del SCORE, los varones se clasifican como riesgo absoluto alto (>5) y las mujeres como riesgo absoluto muy alto (>8) y en ambos géneros el riesgo proyectado es muy alto. Según las tablas del SCORE (fig. 29) el 24% de los pacientes estarían en riesgo alto y el 33% muy alto, llegando al 60% para el riesgo proyectado, frente a 19% de riesgo alto y 4% muy alto según las tablas de Framingham (fig. 28). Merece resaltarse, que las tablas SCORE multiplican x 8 el porcentaje de riesgo muy alto según Framingham. En la misma dirección se observan las diferencias para el primer nivel de riesgo, estando el 55% de los pacientes con riesgo-Framingham bajo y el 27% con riesgo SCORE bajo, es decir la mitad que con la tabla Framingham, aproximándose ambas tablas para clasificar a los pacientes en los niveles de riesgo intermedios y distanciándose de forma significativa en los extremos.

Al estratificar por grupos de edad (fig.27) el riesgo proyectado aumenta significativamente en los pacientes más jóvenes, entre 20-40 años, mientras que en los de mayor edad se mantiene igual al riesgo absoluto, aunque merece ser resaltado, el nivel de riesgo absoluto SCORE-muy alto >8% (10,44%) para el grupo de mayor edad (>55 años) con un n =138 pacientes, frente al nivel de

riesgo absoluto Framingham-moderado entre 15-20% (16,65%) para los 138 pacientes del mismo grupo de edad (>55 años), que se clasifican así, dos niveles por debajo. En la tabla 30 se muestran los niveles de riesgo absoluto estratificados por género y para ambas tablas. La suma de pacientes varones en los niveles alto y muy alto para el riesgo absoluto-SCORE fue superior al 55 % de los pacientes frente al 21% para los mismos niveles según Framingham. En las mujeres, la suma de pacientes en los niveles alto y muy alto para el riesgo absoluto-SCORE fue también del 55%, frente al 24% según Framingham, manteniéndose el doble de pacientes en riesgo alto según SCORE y para ambos géneros, que según Framingham.

Cuando aplicamos ambas tablas de riesgo a los pacientes diabéticos de la muestra, observamos que el riesgo absoluto-Framingham, se duplica frente a los no diabéticos, 15,83% frente a 8,42%, estando clasificados los diabéticos como riesgo moderado (15-20%) mientras que el riesgo absoluto-SCORE fue 8,42%, considerados como riesgo muy alto (> 8%) frente a 1,85% en los no diabéticos (tabla 31).

Para valorar el grado de concordancia entre ambas tablas se aplicó el Índice de Kappa previa recodificación de la estimación del riesgo como una variable dicotómica, en riesgo ALTO Y NO ALTO, incluyendo como ALTO, los valores alto y muy alto y como NO ALTO, los valores bajo y moderado. El coeficiente de correlación Índice de Kappa = 0,224 entre ambas tablas para el riesgo absoluto (tabla 32) fue significativamente bajo ($p < 0,001$) así como para el riesgo proyectado (tabla 33), I. de Kappa = 0,123 ($p < 0,001$).

El número de pacientes discordantes se muestra en la tabla 33, para el riesgo absoluto-Framingham no alto y SCORE absoluto alto, fueron 75 pacientes (37,5%) y para riesgo proyectado-Framingham no alto y riesgo proyectado-SCORE alto, de 111 pacientes (55,5%). Las variables discordantes (tabla 34) ofrecen un perfil de riesgo absoluto SCORE alto, integrado por 75 varones y 29 mujeres, obesos, mayores de 55 años, diabéticos e hipertensos no controlados, con hipercolesterolemia y antecedentes de ACV($n=3$) y C.I. ($n=9$) (tabla34). El perfil para el riesgo proyectado SCORE-alto, Framingham no alto, sitúa a las mujeres en número de 61, como pacientes mas frecuentes para este perfil, aunque el número de hombres asciende a 50, se trata de pacientes

en su mayoría obesos, diabéticos e hipertensos no controlados, mayores de 55 años, con hipercolesterolemia y fumadores, con antecedentes de ACV (n=5) y CI(n=10).

Las tablas SCORE han empezado a aplicarse en los últimos meses en los centros de salud para medir el riesgo coronario de los pacientes sin antecedentes cardiovasculares. La estimación se realiza individualmente teniendo en cuenta las características del individuo y sus factores de riesgo vascular. Un paciente de alto riesgo según el SCORE, es aquel cuya probabilidad de sufrir un accidente cardiovascular es del 5% en los próximos 10 años.

Esta herramienta se estableció hace apenas un año, después de que varias sociedades científicas europeas decidieran adaptar a la realidad del Viejo Continente el sistema de medida utilizado por los estadounidenses, las populares tablas Framingham. El problema de estas últimas era que no se ajustaban a las características de las poblaciones europeas y se pensaba que su aplicación en los países mediterráneos podría sobreestimar el peligro de sufrir un evento cardíaco y, en consecuencia, la necesidad de prescribir medicación.

El estudio de Mostaza (2005) pone de manifiesto todo lo contrario, el sistema europeo clasifica como de riesgo alto a un mayor número de personas que el estadounidense. Tras aplicar ambas tablas a mil personas, mayores de 60 años, sin evidencia de enfermedad vascular, se comprobó que las tablas Framingham clasificaban de alto riesgo sólo al 12%, mientras que las SCORE a un 18%. La diferencia fue más acusada en el caso de los varones. De hecho, con el nuevo modelo de estimación se triplicó el número de sujetos candidatos a medidas farmacológicas. En concreto, el 39% de los hombres, frente a un 20% de las mujeres debían tomar fármacos reductores del colesterol.

Nuestros resultados concuerdan con lo observado por Mostaza y cols. Siendo significativamente superior el número de pacientes con riesgo absoluto y proyectado altos, estimados con las tablas del SCORE que con las de Framingham. Aunque nuestra muestra es una cohorte de pacientes hipertensos catalogados de SM, y en este caso no resulta excesiva la estimación de riesgo alto por las tablas del SCORE, teniendo en cuenta las evidencias disponibles en nuestros pacientes con antecedentes de CI (11%) y ACV (4%).

Compartimos la sugerencia de los autores de que quizás habría que redefinir para la población española natural, el punto de corte del 5% establecido en el SCORE, en función de las tasas de mortalidad cardiovascular y valorando la opción de tratamiento hipolipemiante en pacientes con edad de riesgo, varones y mujeres. Según nuestros resultados de estimación de riesgo alto absoluto y proyectado con la tabla del SCORE, todos estos pacientes son susceptibles teóricamente de tratamiento con fármacos hipolipemiantes, aunque según las recomendaciones del Grupo de Trabajo de Prevención Cardiovascular para Atención Primaria (PAPPS), muchos de ellos no tendrían indicación de tratamiento con estatinas para la prevención primaria de enfermedad cardiovascular que sólo estará indicada en personas de alto riesgo cardiovascular, considerando como tales aquellas con estimación del riesgo coronario a los 10 años $\geq 20\%$ mediante tablas de Framingham calibradas para la población española. Aunque podría valorarse el tratamiento individualizado con estatinas, si la estimación fuera de riesgo moderado (estimación a los 10 años con calibradas del 10 al 19%), si además presentaran una situación que, en conjunto, pudiera hacer que se considerara al paciente de alto riesgo cardiovascular, por presentar niveles muy altos de otros FRCV clásicos con difícil control, síndrome metabólico, antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular temprana, obesidad mórbida, sedentarismo, extrapolación a 60 años $\geq 20\%$, estimaciones cercanas al 20%, o por otras circunstancias clínicas justificadas, incluida la decisión del paciente informado, que es lo que ocurre en nuestra muestra para la estimación con la tabla Framingham. De esta forma la decisión quedaría en manos del médico que finalmente es quien debe valorar la situación globalmente y servirse de las tablas de forma orientativa, como un elemento más para la toma de decisiones, ya que la clasificación de un paciente como de riesgo alto puede implicar, en la práctica, el inicio automático del tratamiento farmacológico, con independencia de la tabla utilizada y en consecuencia con diferencias respecto a los factores que están implicados en cada caso, ya que las tablas tienen en cuenta un conjunto de factores que pueden asociarse de diferentes formas en cada paciente, contribuyendo su conocimiento a un enfoque terapéutico lo más individualizado posible.

Es por ello que hemos querido valorar en nuestra muestra el grado de correlación de las variables más sugerentes de asociación con la hipertensión y el riesgo cardiovascular en la clínica diaria y que no se encuentran entre los factores de riesgo de las ecuaciones utilizadas, por no tener el peso suficiente en los análisis de regresión logística.

Hemos comparado la estimación obtenida para los diferentes niveles de riesgo absoluto y proyectado en nuestros pacientes (bajo, moderado, alto y muy alto) según ambas tablas, Framingham y SCORE, con las variables: género, edad de riesgo, tabaquismo, obesidad, dislipemia, niveles de PA y diabetes. En las tablas 35 y 36 puede observarse la relación estadísticamente significativa entre el riesgo absoluto y proyectado Framingham y el tabaquismo ($p < 0,001$), tanto positiva como negativamente (con riesgo muy alto y bajo respectivamente). En el mismo sentido se correlacionan los niveles de riesgo bajo y muy alto (tablas 37 y 38) con el tabaquismo según las tablas del SCORE. La relación con la edad de riesgo también muestra significación para el riesgo absoluto-SCORE ($P < 0,001$).

Al comparar los riesgos con la clasificación de los pacientes según los niveles de presión arterial, resultan significativas las asociaciones entre los riesgos estimados con las tablas Framingham y los niveles de PA óptima y moderada para el riesgo absoluto y óptima, normal, moderada y grave, para el riesgo proyectado (tablas 39 y 40), mientras que para el riesgo SCORE-absoluto, la correlación se establece con la TA sistólica aislada y para el riesgo muy alto, con la TA moderada. En el riesgo SCORE-proyectado la correlación es significativa con todos los niveles menos con la TA sistólica aislada (tablas 41 y 42).

La comparación entre la variable dislipemia en pacientes diabéticos y riesgo sólo mostró significación ($p < 0,03$) para los riesgos proyectados bajo y muy alto ($p < 0,03$) con la tabla Framingham en sentido negativo y positivo respectivamente (tablas 43 y 44) y SCORE-proyectado bajo (tablas 45 y 46).

La comparación entre la variable diabetes y riesgo, mostró significación para riesgo absoluto Framingham bajo y alto y para Framingham proyectado bajo y muy alto ($p < 0,03$) en sentido positivo y negativo respectivamente (tablas 47 y

48). La relación entre diabetes y riesgo SCORE absoluto y relativo, fue también significativa ($p < 0,001$) para riesgo bajo y muy alto (tablas 49 y 50). Finalmente y con objeto de analizar, qué variables tienen más “peso” o importancia a la hora de predecir y proyectar el riesgo, en los pacientes de nuestra muestra, hemos realizado el Análisis de Regresión Logística Binaria, utilizando como variables independientes la Edad (estratificada), Sexo; Tabaquismo; Niveles de Colesterol; Niveles de Tensión Arterial Sistólica y Diastólica; Grado de Obesidad; Diabetes; y como variables dependientes los Riesgos Absoluto y Proyectado de ambas tablas (tabla 51). Merece resaltarse la importancia del tabaquismo en las ecuaciones Framingham y el sexo en las SCORE, así como la diferencia entre Framingham y SCORE absolutos, para el colesterol y la diabetes, esta última solo presente en el Framingham proyectado. Este análisis podría explicar en nuestra muestra la discordancia al estimar el riesgo con ambas tablas, siendo las SCORE las que priorizan como factores de riesgo la edad, PA y diabetes, que son los factores que caracterizan mejor a nuestra muestra de pacientes hipertensos, diabéticos en su mayoría y con una elevada proporción de ellos en edad de riesgo, mientras que para la tabla Framingham, son la PA el colesterol y el tabaquismo los factores de mayor peso, siendo pocos los fumadores en nuestra muestra.

Aunque nuestra muestra sea una cohorte de pacientes hipertensos catalogados de SM, parece excesiva la estimación de riesgo alto por las tablas del SCORE, teniendo en cuenta las evidencias disponibles en nuestra propia muestra con antecedentes de CI (11%) y ACV (4%). Compartimos lo sugerido por Mostaza de que quizás habría que redefinir para la población española el punto de corte del 5% establecido en el SCORE, en función de las tasas de mortalidad cardiovascular y valorando la opción de tratamiento hipolipemiente en pacientes con edad de riesgo, varones y mujeres.

La presencia de uno o varios factores de riesgo elevados (tabaquismo, hipertensión arterial, hipercolesterolemia o diabetes mellitus) indica un riesgo cardiovascular moderado, siempre y cuando el riesgo coronario no supere el límite del 20% (y el riesgo de muerte cardiovascular sea inferior al 5%) a los 10 años. La existencia de otros factores como, historia familiar de enfermedad coronaria prematura (antes de los 55 años en hombres y 65 en mujeres),

obesidad, microalbuminuria o la presencia de síndrome metabólico deben considerarse factores de riesgo. Cuando no existe ningún factor de riesgo, se cataloga al paciente de riesgo cardiovascular bajo.

La mayor importancia del SM radica en que las personas que lo padecen tienen un riesgo entre 10 y 20% de desarrollar un evento coronario en un lapso de 10 años, a pesar de que tablas como las de Framingham no lo demuestren. La razón es que varios de los factores de riesgo cardiovascular que componen el SM como la hipertrigliceridemia, la obesidad y la intolerancia a la glucosa no están contemplados en dichas tablas. Por ello el panel de tratamiento del colesterol en adultos del Nacional Cholesterol Education Program (NCEP) lo incluyó como una entidad independiente en su tercera versión (ATP III, 2001), donde por primera vez se considera el SM como una entidad separada y establece una definición clínica basada en los factores de riesgo (tabla 12) que resulta de muy fácil aplicación tanto en estudios epidemiológicos como en la práctica clínica diaria. ILIB Latinoamérica (ILIB-LA, 2002) también lo ha incluido en sus Guías para el diagnóstico y manejo de las dislipidemias, donde se propone que toda persona con SM debe ser considerada en la categoría de riesgo moderado y por lo tanto debe mantener su perfil de lípidos acorde con las metas propuestas para dicha categoría: un colesterol LDL <130 mg/dL, un colesterol HDL >40 mg/dL, un colesterol no-HDL <160 mg/dL y unos triglicéridos <200 mg/dL (preferiblemente <150 mg/dL).

El cálculo de riesgo CVS permite un abordaje integral del paciente, algo propio e inherente a la medicina de familia. Por tanto no solo se evalúa la dislipemia sino la coexistencia de otros marcadores o factores de riesgo CVS que precisan ser conocidos: edad, sexo, cifras de presión arterial, glucemia, peso, etc...que variarán en función del método empleado (Grundy *et al.* 1999, Grundy 1999). El riesgo cardiovascular establece la probabilidad de sufrir una enfermedad cardiovascular en un determinado período de tiempo, generalmente 10 años. Incluye la morbilidad y mortalidad por cardiopatía isquémica y enfermedad cerebro vascular y engloba la mortalidad de causa cardiovascular, el infarto de miocardio, la angina de pecho, el ictus, el accidente isquémico transitorio, la claudicación intermitente y la insuficiencia

cardiaca. Se considera paciente con riesgo alto al que presenta un riesgo superior o igual al 20% en los próximos 10 años.

CONCLUSIONES

Conclusiones

1. Se estima el Riesgo Cardiovascular (RCV) de una cohorte de 200 pacientes hipertensos con y sin tratamiento farmacológico, derivados desde Atención Primaria a Consulta Externa de Endocrinología, con dos métodos basados en modelos matemáticos probabilísticos, obtenidos por análisis multivariante a partir del seguimiento de una determinada cohorte de sujetos, donde se relaciona la incidencia de enfermedad cardiovascular con la presencia de factores de riesgo presentes.

2. Estos métodos han sido:

A) La tabla de Framingham-DORICA, que sustituye los parámetros de la población americana, por la estimación de la tasa de acontecimientos coronarios en España, a partir del Estudio IBERICA (2002) y del estudio DORICA (2004). Diferenciando entre varones y mujeres diabéticos y no diabéticos. Un riesgo alto Framingham se definió para valores $>20\%$

B) La tabla del estudio SCORE para países de bajo riesgo, realizadas a partir de diferentes cohortes europeas. Utilizan el colesterol total y posibilita una corrección en caso de diabetes. La tabla del estudio SCORE (2003) estiman riesgo de mortalidad cardiovascular en los siguientes diez años. Un riesgo alto SCORE se definió para valores $>5\%$

3. El 42 % de los sujetos de la muestra eran varones y el 58% mujeres con una media de edad de 59,05 \pm 11,85 años y un rango de 20-75. El 66,7% de varones y el 39,8% de mujeres se encontraban en edad de riesgo (>55 años para hombres y $>$ de 65 para mujeres) y el 12 % eran fumadores.

4. El 61,4 de los varones y el 81,4 de las mujeres eran obesos y el resto tenía sobrepeso. El 89% eran diabéticos, 92 varones y 87 mujeres de los cuales el 96 % eran diabéticos tipo 2.

5. Las medias del perfil lipídico expresadas en mg/dL fueron: Colesterol total: 216,74 +/- 48,05; cHDL: 45,72 +/- 14,40; cLDL: 138,32 +/-41,86; TG: 270,29 +/- 34,20. El 18% de los pacientes diabéticos tenían hipercolesterolemia; el 7,10% hipertrigliceridemia y el 32% hiperlipidemia mixta.

6. la clasificación de los pacientes según el control de la PA fue: 14,5% normal-alta; 48% HTA ligera; 35% HTA moderada; 9% HTA grave y 25% HSA. El 21,4% tenía pautado tratamiento antihipertensivo con diuréticos y 13,4% con betabloqueantes.

7. En el 98,6% de los pacientes varones de la muestra y el 100% de las mujeres se agrupaban al menos tres factores de riesgo, cumpliendo los criterios ATP-III para ser clasificados como pacientes con Síndrome Metabólico (SM).

8. No hemos encontrado diferencias significativas en la estimación del riesgo absoluto y proyectado de nuestra muestra entre hombres y mujeres, con la tabla calibrada de Framingham-DORICA, que clasifica a estos pacientes en el nivel de riesgo moderado (15-20%).

9. Existen diferencias entre ambos géneros para la estimación del riesgo absoluto y proyectado con la tabla del SCORE, que clasifica a los varones como de riesgo absoluto alto (>5%) y a las mujeres de riesgo muy alto (>de 8%) siendo el riesgo proyectado muy alto para ambos géneros.

10. Existen diferencias en la estimación del riesgo en el estrato de > de 55 años, constituido por 138 pacientes, considerados de riesgo moderado según Framingham y de riesgo muy alto según SCORE.

11. En los pacientes diabéticos, el riesgo absoluto-Framingham estimado, es dos veces superior al de no diabéticos (15,83% frente a 8,42%) siendo clasificados como riesgo moderado. El riesgo absoluto-SCORE estimado en diabéticos es cuatro veces superior al de no diabéticos (8,42% frente a 1,85) siendo clasificados como riesgo muy alto.

12. El grado de no concordancia observado entre ambas tablas para nuestra muestra fue significativamente alto ($p < 0,001$) siendo el Índice de Kappa = 0,224 para riesgo absoluto y I.Kappa = 0,123 para riesgo proyectado.

13. El número de pacientes con riesgo absoluto Framingham No Alto y SCORE Alto, fue de 75 (37,5%), siendo el triple de varones que de mujeres, hipertensos mal controlados, diabéticos, obesos, con niveles altos de colesterol y antecedentes de CI (4,5%) y ACV (1,5%).

14. El número de pacientes con riesgo proyectado Framingham No Alto y SCORE Alto, fue de 111 (55,5%), con el mismo perfil, excepto para el género, siendo el número de mujeres ligeramente superior y las que tienen mayor riesgo en los 10 años siguientes.

15. Con el modelo SCORE, el número de pacientes susceptible de tratamiento hipolipemiente supera el 55%.

16. Con independencia de la estimación de riesgo de ambos métodos, cuando la agrupación de factores de riesgo como dislipemia y diabetes, además de los niveles de colesterol, son indicación de tratamiento hipolipemiente en relación con la edad del paciente, homogeneizando la orientación terapéutica, que pasa también por el control riguroso y optimizado de forma personal, de la PA y la glucemia.

17. Las tablas de riesgo son un instrumento de ayuda para la toma de decisiones terapéuticas, pero no el único y no deben condicionar el tratamiento, permitiendo tan sólo realizar una estimación del riesgo, que el médico deberá valorar en cada caso y en relación con los factores presentes en cada paciente.

18. La tabla más adecuada, debe ser la que refleje con mayor exactitud el riesgo real de la población a la que se aplica y aquella de la que se deriven propuestas de tratamiento que se adecuen mejor a las evidencias disponibles.

BIBLIOGRAFÍA

1. Abbot RD, Donahue RP, Mc Mahon SW, Reed DM, Yano K. Diabetes and the risk of stroke, the Honolulu heart program. *JAMA* 1987; 257: 949-952.
2. Aiello LP, Gadner TW, King GL; Blankenship G, Cavallerano JD, Ferris FL, Klein R: Diabetic retinopathy (technical review). *Diabetes Care* 1998. *Kidney*; 21:143-156.
3. Albert Cuñat V. Diabetes mellitus: epidemia silenciosa. *Semergen* 2001; 27: 115.
4. Alberti KG, 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. *Diabet Med* 1998;15:539-53.
5. Álvarez León EE, Ribas Barba L, Serra Majem L. Prevalencia del síndrome metabólico en la población de la Comunidad Canaria. *Med Clin (Barc)* 2003;120:172-4.
6. American Diabetes Association. Diabetic Nefropaty. Clinical Practice Recommendations. *Diabetes Care* 2000; 23 (supl 1) 69-72.
7. American Diabetes Association. Consensus statement: diabetic foot wound care. *Diabetes Care* 1999; 22:1354-1360.
8. American Diabetes Association. Diabetic retinopathy. Clinical practice recommendations. *Diabetes Care* 2000; 23 (supl 1) 73-76.
9. Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation*. 1991; 83:356-62.
10. Aranceta J, Pérez Rodrigo C, Serra Majem L, Vioque J, Tur Marí JA, Mataix Verdú J, et al. Estudio DORICA: dislipemia, obesidad y riesgo cardiovascular en España: En: Grupo Dorica, editores. *Obesidad y riesgo cardiovascular*. Madrid: Panamericana, 2004; p. 125-56.
11. Aranceta J, Pérez Rodrigo C, Foz Sala M, Mantilla T, Serra Majem L, Moreno B, Monereo S, Millán J. Grupo Colaborativo para el estudio DORICA fase II. Tablas de evaluación del riesgo coronario adaptadas a la población española. *Estudio DORICA. Med Clin (Barc)* 2004; 1123: 686 – 691

12. Aranda P, Aranda FJ, Aranda PJ. Análisis de la protección vascular de los fármacos hipolipemiantes en el hipertenso. En: Diez J, ed. Enfermedad vascular e hipertensión arterial. Madrid: Harcourt Brace, 1997; 349-348.
13. Aranda P, Aranda FJ. Hipertensión arterial y diabetes tipo 2: tratamiento. En: Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la lucha contra la Hipertensión Arterial, ed. Hipertensión arterial y diabetes tipo 2. Barcelona, 2002: 55-66.
14. Aranda P, Villar J. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en Andalucía. Estudio Al-Andalus. S.A.S. Sevilla: Consejería de Salud, 1993.
15. Ascaso JF, Romero P, Real JT, Priego A, Valdecabres C, Carmena R. Cuantificación de insulinoresistencia con los valores de insulina basal e índice HOMA en una población no diabética. Med Clin (Barc) 2001; 117:530-3.
16. Assessment of Peripheral Vascular Disease in Diabetes. Report and Recommendations of an International Workshop Sponsored by the American Diabetes Association and the American Heart Association. Circulation 1993;88:819-828.
17. Bakris G, Sowers J, Epstein M, Williams M. Hypertension in patients with diabetes : why is aggressive treatment essential? Postgraduate Medicine 2000; 107 (2): 53-64.
18. Bakris GL. Progression of diabetic nephropathy. A focus on arterial pressure level and methods of reduction. Diabetes Res Clin Pract 1998; 39 (Supl): S35-S42.
19. Banegas JR, Rodríguez F, De la Cruz JJ, De Andrés B, Del Rey J. Mortalidad relacionada con la hipertensión y la presión arterial en España. Med Clin (Barc) 1999; 112: 489-494.
20. Banegas JR, Rodríguez F, De la Cruz JJ, Guallar P, Del Rey J. Blood pressure in Spain. Distribution, awareness, control and benefits of a reduction in average pressure. Hypertension 1998; 32:998-1002.
21. Banegas JR, Segura J, Ruilope LM, Luque M, García-Robles R, Campo C, et al. Blood pressure control and physician management of hypertension in hospital hypertension units in Spain. Hypertension 2004; 43:1338-44.

22. Banegas JR, Villar F, Pérez C, Jiménez R, Gil E, Muñiz J et al. Estudio epidemiológico de los factores de riesgo cardiovascular en la población española de 35 a 64 años. *Rev San Hig Pub* 1993; 67: 419-445.
23. Barker DJP, Hales CN, Fall CHD et al. Type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia* 1993; 36: 62-67.
24. Bell D. Stroke in the diabetic patient. *Diabetes Care* 1994;17:213-219.
25. Berne C, Pollare T, Lithell H. Effects of antihypertensive treatment on insulin sensitivity with special reference to ACE inhibitors. *Diabetes Care* 1991;14(Suppl 4):39-47.
26. Bild D, Teutsch SM. The control of hypertension in persons with diabetes: a public health approach. *Public Health Rep* 1987; 102: 522-529.
27. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003;362:1527-35.
28. Bog-Hansen E, Lindblad U, Gullberg B, Melander A, Rastam L. Metabolic disorders associated with uncontrolled hypertension. *Diabetes Obes Metab* 2003;5:379-87.
29. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Targher G, et al. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck Study. *Diabetes* 1998;47:1643-9.
30. Bonora E, Targher G, Alberiche M, et al. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diab Care* 2000; 23:57-63.
31. Bragulat E, Coca A. Epidemiología de la hipertensión en la diabetes tipo 2. En: Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la lucha contra la Hipertensión Arterial, ed. *Hipertensión arterial y diabetes tipo 2*. Barcelona, 2002: 1-8.
32. Brenner B, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861-869.

33. British Cardiac Society, British Hyperlipidaemia Association, British Hypertension Society, endorsed by the British diabetic Association. Joint British recommendations on prevention of coronary heart disease in clinical practice. *Heart* 1998;80:S1-S29.
34. Brown MJ, Caastaigne A, De leeu P, Mancua G, Palmer CR, Rosenthal T et al. Influence of diabetes and type of hypertension on response to antihypertensive treatment. *Hypertension* 2000; 35: 1038-1042.
35. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, De Leeuw PW, Mancua G; Rosenthal T, Ruilope LM. Morbidity and mortality in patients randomized to double-blind treatment with long-acting calcium channelblocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a goal in hypertension treatment (INSIGHT).
36. Brunzell JD, Hokanson JE: Dyslipidemia of central obesity and insulin resistance. *Diab Care* 1999; 22 (Suppl.3): C10-C13
37. Butler WJ, Ostrander LD Jr, Carman WJ, Lamphier DE. Mortality from coronary heart disease in the Tecumseth study, long-term effect of diabetes mellitus, glucose tolerance and otherrisk factors. *Am J Epidemiol*1985; 121: 541-547.
38. Casajuana J, Ciurana R, Lago F, Maiques A, Mudent X, Vilaseca. Hipercolesterolemia: protocolo de actuación H. Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria. Barcelona: Doyma, 1999103.- Anónimo. Diabetes and the Heart. *Lancet* 1997;350 (Suplemento 1):1-32.
39. Chatterjee S, Chattopadhyay S, Hope-Ross M, Lip PL. Hypertension and the eye:changing perspectives. *J Hum Hypertens.* 2002;16(10):667-75.
40. Chaturvedi N, Sjolie AAK, Stephenson JM et al. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insuli-Dependent Diabetes Mellitus. *Lancet* 1998; 351: 28-31.
41. Christensen CK, Mogensen CE. The course of incipient diabetic nephropathy: studies of albumin excretion and blood pressure. *Diabetic Med* 1985; 2: 97-102.

42. Coll de Tuero G, Foguet Boreu Q, Vargas Vila S, Saez Zafra M, Barcelo Rado MA. The usefulness of ophthalmoscopy in risk evaluation of hypertensive patients. *Blood Press*. 2002;11(5):263-9.
43. Colwell JA. Aspirin Therapy in diabetes. *Diabetes Care* 1997; 20: 1767-1771.
44. Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Cardiovascular. Adaptación española de la guía europea de prevención cardiovascular. *Rev Esp Salud Pública*. 2004;78 435-8.
45. Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Cardiovascular (CEIPC). Adaptación española de la Guía Europea de Prevención Cardiovascular. *Aten Primaria*. 2004; 34:427-32.
46. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;24: 987-1003.
47. Costa B, Cabré JJ, Martín F, Piñol JL, Basora J y Bladé J. La escala de Framingham sobrevalora el riesgo cerebrovascular de la diabetes y el síndrome metabólico en la población española. *Aten Primaria*. 2005;35(8):392-401
48. Curb JD, Pressel SL, Cutler JA, Savage PJ, Applegate WB, Black H et al. Effect of diuretic-based antihypertensive treatment on cardiovascular disease risk in older diabetic patients with isolated systolic hypertension. *JAMA* 1996; 276: 1886-1892.
49. Cuspidi C, Ambrosioni E, Mancia G, Pessina AC, Trimarco B, Zanchetti A; On behalf of the APROS Investigators. Role of echocardiography and carotid ultrasonography in stratifying risk in patients with essential hypertension: the Assessment of Prognostic Risk Observational Survey. *J Hypertens*. 2002; 20:1307-14.
50. Cuspidi C, Lonati L, Macca G, Sampieri L, Fusi V, Severgnini B et al. Cardiovascular risk stratification in hypertensive patients: impact of echocardiography and carotidultrasonography. *J Hypertens*. 2001;19:375-380.

51. D'Agostino RB Sr, Grundy S, Sullivan LM, Wilson P. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA* 2001 Jul;286(2):180-7.
52. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004; 350:1387-1397.
53. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (Full text). *Eur J Cardio Prev Rev* 2003; 10 (suppl 1): S1-S78.
54. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2003; 24: 1601-1610.
55. De Fronzo RA, Bonadonna RC, Ferranini E. Pathogenesis of NIDDM: a balanced overview. *Diab Care* 1992; 15:318-368.
56. De Fronzo RA, Tobin J, Andres R: Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979; 237:E214-E223.
57. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPP) randomized trial. The Captopril Prevention Project (CAPP) Study Group. *Curr Hypertens Rep.* 1999 Dec;1(6):466-7.
58. Egan B, Gleim G, Panish J. Use of losartan in diabetic patients in the primary care setting: review of the results in LIFE and RENAAL. *Curr Med Res Opin.* 2004 Dec;20(12):1909-17.
59. Empana JP, Ducimetiere P, Arveiler D, Ferrieres J, Evans A, Ruidavets JB, et al. Are the Framingham and PROCAM coronary heart disease risk functions applicable to different European populations? The PRIME Study. *Eur Heart J.* 2003;24: 1903-11.

60. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Ev JAMA. 2001;285: 2486-97.
61. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. 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 (Adults Treatment Panel III) JAMA 2001;285:2486-97.
62. Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. Executive Summary of the Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. Arch Intern Med 1998; 158: 1855-1867.
63. Facchini F, Chen Y. -DI, Hollenbeck CB, Reaven GM: Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance, and plasma uric acid concentration. JAMA 1991; 266:3008-3011.
64. Fernandez-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and inflammation in an evolutionary perspective: the contribution of cytokine genotype/phenotype to thriftiness. Diabetologia 1999; 42:1367-1374.
65. Fogari R, Zoppi A, Malamani GD, Lazzari P, Albonico B, Corradi L. Urinary albumin excretion and nocturnal blood pressure in hypertensive patients with type II diabetes mellitus. Am J Hypertens 1994; 7: 808-813.
66. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA 2002;287:356-9.
67. Fuller JH, Shiley MJ; rose G, Jarret RJ, Keen H. Coronary heart disease risk and impaired glucose tolerance: the whitehall study. Lancet 1980; 1: 1373-1376.
68. Fuller JH. Epidemiology of hypertension associated with diabetes mellitus. Hypertension 1985; 2: 113-117.
69. García MJ, McNamara PM, Gordon T, Kannel WB. Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population: sixteen year follow-up study. Diabetes 1974; 23: 105-111.

70. GEENDIAB (Grupo Español de Estudio de la Nefropatía Diabética). Documento de consenso sobre pautas de detección y tratamiento de la nefropatía diabética en España. *Atención Primaria* 1998; 7:471-477.
71. Gimbert RM, Méndez A, Llusca J, Tomás P, Cano JF, Roura P et al. Diabetic foot in primary health care. *Diabetología* 1997; 40 (Supl 1): 467.
72. Gress TW, Javier Nieto F, Shahar E, Wofford MR, Brancati FL. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. *N England J Med* 2000; 342: 905-912.
73. Gress TW, Nieto FJ, Shara E; Wofford MR, Brancati FL. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000; 342: 905-912.
74. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S, Fuster V. Assessment of cardiovascular risk by use multiple-risk-factor assessment equations. A statement for health care professionals from the American Heart Association and American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1348-59.
75. Grundy SM. Primary prevention of coronary heart disease. Integrating risk assessment with intervention. *Circulation* 1999;100: 988-98.
76. Grundy SM. Small LDL, atherogenic dyslipidemia and the metabolic syndrome. *Circulation* 1977;95:1-54.
77. Grupo de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de Salud (GEDAPS) de la Societat Catalana de Medicina Familiar y Comunitaria. Protocolo de actuación de Diabetes Mellitus tipo 2. Ediciones Doyma 2000.
78. Grupo de Trabajo de Prevención Cardiovascular del PAPPS. Actividades preventivas cardiovasculares en atención primaria. *Aten Primaria* 2003;32 Supl 2:15-29
79. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in non diabetes subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229-234.
80. Haffner SM: Epidemiology of insulin resistance and its relation to coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1999; 84:11J-14J.

- 81.** Hanson RL, Pratley RE, Bogardus C, et al. Evaluation of simple indices of insulin sensitivity and insulin secretion for use in epidemiologic studies. *Am J Epidemiol* 2000; 151:190-198.
- 82.** Hanssen KF: Making sense of advanced glycation end-products (AGE). *International diabetes Monitor* 1998;10/4:1-5.
- 83.** Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition comparing with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPP) randomized trial. *Lancet* 1999; 353:611-616.
- 84.** Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG et al. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patient with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998; 351 (9118): 1755-1762.
- 85.** Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius Set al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998; 351: 1755-1762.
- 86.** Heart Outcomes Prevention Evaluation Study investigators. Effects of Ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in peoples with diabetes mellitus: results of HOPE study and MICROHOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253-259.
- 87.** Hernández Mira G, Macarro merino A, Fernandez Perines J, Fernandez Vigo J. Prevalencia de retinopatía diabética en extremadura. *Av Diabetol* 1996;12:165-171.
- 88.** Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Anxiolytics and antidepressants for smoking cessation. En: Cochrane Collaboration. *Cochrane Library*. Issue 3. Oxford: Update Software, 2000.
- 89.** Huot S J, Aronson PS. Na⁺-H⁺ exchanger and its role in essential hypertension and diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1991; 14:521-535.

90. Janka HU, Standle E, Mehnett H. Peripheral vascular disease in diabetes mellitus and its relationship to cardiovascular risk factors: Screening with doppler ultrasonic techniques. *Diabetes Care* 1980; 3: 207-213.
91. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2413-2446.
92. Kannel WB, Mc Gee DL. Diabetes and de cardiovascular risk factors: the Framminghan study. *Circulation* 1979; 59: 8-13.
93. Knowler WC, Bennett PJ, Ballentine EJ. Increased incidence of retinopathy in diabetics with elevated blood pressure. *N Engl J Med* 1980; 302: 645-650.
94. Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med.* 1991; 114 (5):345-52.
95. Lakka HA, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilhto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002;288:2709-16.
96. Lamarche B, Lemieux I, Despres JP: The small dense LDL phenotype and the risk of coronary heart disease: epidemiology, patho-physiology and therapeutic aspects. *Diabetes Metab* 1999;25:199-211.
97. Lempiainen P, Mykkanen L, Pyorala K, Laakso M, Kuusisto J. Insulin resistance syndrome predicts coronary heart disease events in elderly nondiabetic men. *Circulation* 1999; 100:123-128.
98. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med.* 2003;139:137-147.
99. Levy D, Savage DD, Garrison RJ, Anderson KM, Kannel WB, Castelli WP. Echocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy: the Framingham Heart Study. *Am J Cardiol.* 1987; 59(9):956-60.

100. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB et al. Renoprotective effect of the angiotensin receptor antagonist ibersartan in patientswith nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engla J Med* 2001; 345: 851-860.
101. Lorenzo C, Okoloise M, Williams K, Stern MP, Haffner SM. The Metabolic syndrome as predictor of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26:3153–9.
102. Ludvik B, Nolan JJ, Baloga J, Sacks D, Olefsky J. Effect of obesity on insulin resistance in normal subjects and patients with NIDDM. *Diabetes* 1995; 44:1121-1125.
103. Luque Otero M, Martell Claros N. Hipertensión arterial y síndrome metabólico. *Med Clin (Barc)* 2004;1123:707-711
104. Luque Otero M. Lípidos y presión arterial: juntos pero ¿no sincrónicos? *Med Clin (Barc)* 1991;97:735-7.
105. Maiques A, Morales MM, Franch M, Alfonso MD, Moreno-Manzanaro P, García JM. Cálculo del riesgo coronario de los pacientes incluidos en el Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud. *Aten Primaria* 1995; 2: 86-94.
106. Maiques A. Valoración del riesgo cardiovascular. ¿Qué tabla utilizar? *Aten Primaria.* 2003;32:586-9.
107. Maiques Galán A, Villar Álvarez F. Tablas de riesgo cardiovascular y evidencias. En defensa de la tabla de Framingham calibrada [respuesta de los autores]. *Aten Primaria.* 2004;33:409-11.
108. Maiques Galán A, Antón García F, Franch Taix M, Albert Ros X, Alexandre Martí E, Collado Gil A. Riesgo cardiovascular del SCORE comparado con el de Framingham. Consecuencias del cambio propuesto por las Sociedades Europeas *Med Clin (Barc)* 2004; 1123: 681 – 685
109. Marcus R, Krause L, Weder AB, Dominguez-Meja A, Schork NJ, Julius S. Sex-specific determinants of increased left ventricular mass in the Tecumseh Blood Pressure Study. *Circulation.* 1994; 90(2):928-36.
110. Marrugat J, D'Agostino R, Sullivan L, Elosua R, Wilson P, Ordovas J, et al. An adaptation of the Framingham coronary risk function to southern

- Europe Mediterranean areas. *J Epidemiol Community Health* 2003; 57: 634-638.
- 111.** Marrugat J, Elosua R, Martí H. Epidemiología de la cardiopatía isquémica en España: estimación del número de casos y de las tendencias entre 1997 y 2005. *Rev Esp Cardiol* 2002;55:337-46.
- 112.** Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovas J, Cordón F, et al. Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:253-61.)
- 113.** Martell N, Mateo J, Fernández C, Fernández-Cruz A, Luque-Otero M. Metabolic syndrome and insulin resistance in newly diagnosed hypertensives, treated hypertensives and normotensives. *J Hypertens* 2004; 22(Suppl 2):s368(A).
- 114.** Martell N, Rodríguez-Cerrillo M, Grobbee DE, López-Eady MD, Fernández Pinilla C, Ávila M, et al. High prevalence of secondary hypertension and insulin resistance in patients with refractory hypertension. *Blood Pressure* 2003;12:149-54.
- 115.** Matsuda M, De Fronzo R. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing. *Diab Care* 1999; 22:1462-1470.
- 116.** McCarthy KJ, Routh RE, Shaw W, Walsh K, Welbourne TC, Johnson JH. Troglitazone halts diabetic glomerulosclerosis by blockade of mesangial expansion. *Kidney* 2000; 58: 2341-2350.
- 117.** McMahan SW, MacDonald GJ, Blackett RB. Plasma lipoprotein levels in treated and untreated hypertensive men and women. *Atherosclerosis* 1985;5:391-6.
- 118.** Meigs JB, Mittleman MA, Nathan DM, et al. Hyperinsulinemia, hyperglycemia and impaired hemostasis. The Framingham offspring study. *JAMA* 2000; 283:221-228.
- 119.** Menotti A, Lanti M, Puddu E, Kromhout. Coronary Heart disease incidence in northern and southern European population: a reanalysis of the seven countries study for a European coronary risk chart. *Heart* 2000;84:238-44.

- 120.** Menotti A, Puddu PE, Lanti M. Comparison of the Framingham risk function-based coronary chart with risk function from an Italian population study. *Eur Heart J.* 2000;21:365-70.
- 121.** Miguel García F, García Ortiz A, Montero Alonso MJ. Prevención primaria con estatinas, consensos y tablas de riesgo. *Aten Primaria* 2005; 36: 31-38
- 122.** Ministerio de Sanidad y Consumo, Sociedad Española de Cardiología y Sociedad Española de Arterioesclerosis. Control de la Colesterolemia en España, un instrumento para la prevención cardiovascular. *Rev Esp Salud Pública* 2000;74:1601-10
- 123.** Ministerio de Sanidad y Consumo. Plan Integral de Cardiopatía Isquémica 2004-2007. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2003.
- 124.** Modan M, Halkin H, Almog S, Lusky A, Eshkol A, Shefi M, et al. Hyperinsulinemia: a link between hypertension obesity and glucose intolerance. *J Clin Invest* 1985;75:809-17.
- 125.** Mogensen CE. Diabetes mellitus and the kidney. *Kidney Int* 1982; 21: 673-675.
- 126.** Molitch ME. ACE inhibitors and diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 1994;17:425-427.
- 127.** Moreno Esteban B, López de la torre M: La Diabetes Mellitus y sus complicaciones. Ediciones Lilly. Madrid. 2000.
- 128.** Mostaza JM, Vicente I, Taboada M, Laguna F, Echániz A, García. Iglesias F, Lahoz C. La aplicación de las tablas del SCORE a varones de edad avanzada triplica el número de sujetos clasificados de alto riesgo en comparación con la función de Framingham. *Med Clin (Barc)* 2005; 124 (13) : 487-90.
- 129.** Multiple Risk Factor Intervention Trial. Mortality after 12 years for hypertensive participants in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Circulation* 1990; 82: 1616-1628.
- 130.** National Stroke Association. Stroke prevention: the importance of risk factors. *Stroke. Clinical Updates* 1991; 1: 17.20.

131. O'Hare JA, Ferriss JB, Twomey B. Poor metabolic control, hypertension and microangiopathy independently increase the transcapillary escape rate of albumin in diabetes. *Diabetología* 1983; 25: 260-266.
132. Osei K: Insulin resistance and systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1999;84: 33J-36J.
133. Pahor M, Psaty B, Alderman M; Applegate WB, Willianson JD, Furger CD. Therapeutic benefits of ACE Inhibitors and other Antihypertensive Drugs in patients with type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 888-892.
134. Pan WH, CedresLB, Liu K, Dyer A, Shoenberger JA, Shekelle RB et al. Relationship oh clinical diabetes and asymptomatic hyperglycemia to risk of coronary heart disease mortality in men and woman. *Am J Epidemiol* 1986; 123: 504-516.
135. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med* 2003;163:427-36.
136. Pérez BF, Gallego OB, López NJM. Papel de los factores de crecimiento en la insuficiencia renal crónica secundaria a la diabetes. Efecto del tratamiento antihipertensivo. *Endocrinología* 1997; 44/3:85-94.
137. Pérez G, Pena A, Sala J, Roset P, Masiá R, Marrugat J. Acute myocardial infarction case fatality, incidence and mortality rates in a population registry in Gerona, Spain, 1990-1992. *Int J Epidemiol* 1998; 27: 599-604.
138. Pineiro Chousa F, Gil Guillen VF, Pastor Lopez R, Donis Otero M, Torres Rodriguez MT, Merino Sanchez J. Noncompliance with programmed appointments in dyslipidemia patients in pharmacologic treatment . *Aten Primaria*. 1999;24(1):19-25.
139. Pose-Reino A, Rodriguez-Fernandez M, Hayik B, Gomez-Ulla F, Lopez-Barreiro L, et al. Description and validation of a new meted of evaluate retinal microcirculation changes. *J Hypertens* 2003; 21 (suppl 4): S157-8.
140. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic

Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. JAMA 1991; 265 (24): 3255-3264.

141. Raine AEG. Epidemiology, development and treatment of end-stage renal failure in type 2 (non-insulin dependent) diabetic patients in Europe. Diabetología 1993;36: 1099-1004.
142. Ramos R, Solanas P, Cerdón F, Rohlfes I, Elosua R, Sala J, et al. Comparación de la función de Framingham original y la calibrada del REGICOR en la predicción del riesgo coronario poblacional. Med Clin (Barc). 2003;121:521-6.
143. Ramos R, Solanas P, Cerdón F, Rohlfes I, Elosua R, Sala J, et al. Comparación de la función de Framingham original y la calibrada de REGICOR en la predicción del riesgo coronario poblacional. Med Clin (Barc) 2003;121:521-6
144. Ravid M, Lang R, Rachmani R, Lishner M. Long-term renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in non-insulin-dependent diabetes mellitus: a 7 year follow-up study. Arch Intern Med 1996; 156: 286-289.
145. Ravid M, Savin H, Jutrin L, Bental T, Katz B, Lishner M. Long-term stabilizing effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on plasma creatinine and on proteinuria in normotensive type 2 diabetes patients. Arch Intern Med 1993; 118: 557-581.
146. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988; 37:1595-1607.
147. Reaven GM: Insulin resistance, hyperinsulinemia, and hypertriglyceridemia in the etiology and clinical course of hypertension. Am J Med 1991; 90(suppl2A): 7S-12S.
148. Redon J, Williams B. Microalbuminuria in essential hypertension: redefining the threshold. J Hypertens. 2002; 20:353-355.
149. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. Circulation 2003; 107:363-369.
150. Rodríguez Moreno S. Importancia de la terapia antihipertensiva en el pronóstico de riesgo cardiovascular de los pacientes diabéticos tipo 2. Tesis Doctoral. Universidad de Granada, 2002.

151. Sans S, Kesteloot H, Kromhout D. The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe. Task Force of the European Society of Cardiology on Cardiovascular Mortality and Morbidity Statistics in Europe. *Eur Heart J*. 1997;18:1231-48.
152. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culeton B, Hamm LL et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention *Circulation* 2003; 108:2154-2169.
153. Schillaci G, De Simone G, Reboldi G, Porcellati C, Devereux RB, Verdecchia P. Change in cardiovascular risk profile by echocardiography in low-or medium-risk hypertension. *J Hypertens*. 2002; 20(8):1519-25.
154. Schillaci G, Pirro M, Vaudo G, Gemelli F, Marchesi S, Porcellati C, et al. Prognostic value of the metabolic syndrome in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1817-22.
155. Shichiri M, KishiKaw H, Ohkubo Y, Wake N. Long-term results of the Kumamoto study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2000; 23 (Supl. 2): B65-B71.
156. Sociedad Española de Arteriosclerosis y Sociedad Española de Diabetes. Dislipemia diabética: documento de consenso de la Sociedad Española de aretriosclerosis y la Sociedad Española de Diabetes. *Clin Invest Arterio* 1998;10:55-64.
157. Sowers JR, Brakris GL. Antihypertensive therapy and the risk of type 2 diabetes mellitus. *N England J Med* 2000; 342: 969-970.
158. Sowers JR, Epstein M. Diabetes mellitus and associated hypertension, vascular disease and nephropathy. *Hypertension* 1995; 26: 869-879.
159. Sowers JR, Levy J, Zemel MB. Hypertension and diabetes. *Med Clin North Am* 1988; 72: 1399-1414.
160. Sowers JR, Williams M, Epstein M, Bakris G. Hypertension in patients with diabetes: strategies for drug therapy to reduce complications. *Postgraduate Medicine* 2000; 107 (4): 47-60.

161. Steiner G, Lewis GF: Hyperinsulinemia and triglyceride-rich lipoproteins. *Diabetes* 1996; 45:S24-S26.
162. Steiner G. Lipid intervention trials in diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23 (Supl.2): B49-B53.
163. Tack C J J, Smits P, Willemsen J J, Lenders JWM, Thien T, Lutterman JA. Effects of insulin on vascular tone and sympathetic nervous system in NIDDM. *Diabetes* 1996; 45:15-22.
164. Tall AR. C-reactive protein reassessed. *N Engl J Med.* 2004;350:1450-1452.
165. Teuscher A, Egger M, Herman JB, Diabetes and Hypertension: Blood pressure in clinical diabetic patients and a control population. *Arch Intern Med* 1989; 149: 1942-1945.
166. The Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Events Trial (FACET) and combination therapies. *Am J Cardiol.* 1998 Nov 12;82(9B):15R-19R.
167. The Fosinopril versus Amlodipine Cardiovascular Events Trial (FACET) and combination therapies. *Am J Cardiol.* 1999 Mar 1;83(5):819-20.
168. The HOPE investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in peoples with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253-259.
169. Third Joint Task Force of European and other Societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Hearh J* 2003;24:1601-10
170. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment o Final report. *Circulation* 2002;106:3143-421.
171. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *Br Med J* 1998; 317: 703-713.
172. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH et al. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *N Engl J med* 1999; 349 (9): 677-684.
173. Viberty G, Bending JJ. Early diabetic nephropathy: detection and prevention. *Adv Nephrol* 1988; 17: 101-112.

- 174.** Vijan S, Hofer TP, Hayward RA. Cost –utility analysis of screeninh intervals for diabetic retinopatya in patients with type diabetes mellitus. JAMA 2000; 283:889-986.
- 175.** Villaverde C. Estudio clínico y experimental de la glicosilación de la Hb. Laboratorio, Vol.74, nº 442. 1982, 321-345.
- 176.** Vinik AI, Holland MT; Le Beau JM, Liuzzi FJ, Stanberry KB, Colen Lband the diabetic Neuropathy Study Group: Diabetic neuropathies. Diabetes Care 1992; 15: 1926- 1975.
- 177.** Viñas Cabrera L, Orti Llaveria A, Aguilar Martín C, Pepió Villaubí JM, Rubio Carque V, Miravalls Figuerola M. ¿Existe relación entre la valoración del riesgo coronario según las tablas de Framingham y Sheffield con la del sexto informe del Joint National Committee? Relación entre tablas de riesgo coronario. Aten Primaria 2003;31:295-300.
- 178.** Wattanakit K, Folsom AR, Selvin E, Weatherley BD, Pankow JS, Brancati FL, Hirsch AT. Risk factors for peripheral arterial disease incidence in persons with diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Atherosclerosis. 2005 Jun;180(2):389-97.
- 179.** Weyer C, Bogardus C, Pratley RE. Metabolic characteristics of individuals with impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance. Diabetes 1999; 48:2197-2203.
- 180.** WHO consultation: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. WHO/NCD/NCS/99.2; 31-33.
- 181.** Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. Circulation. 1998;97:1837-47.
- 182.** Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of Coronary Heart Disease Using Risk Factor Categories. Circulation 1998;97:1837-47.
- 183.** Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Couper DJ, Klein BE, Liao DP, et al. Cerebral white matter lesions, retinopathy, and incident clinical stroke. JAMA. 2002; 288(1):67-74.

- 184.** Wong TY, Klein R, Sharrett AR, Duncan BB, Couper DJ, Klein BEK et al. Atherosclerosis Risk in Communities Study. Retinal arteriolar diameter and risk for hypertension. *Ann Intern Med.* 2004 ;140(4):248-55.
- 185.** Wood D, De Backe G, Faegerman O, Graham I, Mancia G, Pyörälä K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Eur Heart J* 1998;19:1434-503.
- 186.** Wood D, De Backe G, Faegerman O, Graham I, Mancia G, Pyörälä K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Eur Heart J* 1998;19:1434-503.
- 187.** World Health Organization, International Society of Hypertension. 1999 WHO-ISH Guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens* 1999;17:151-83.
- 188.** Yeni-Komshian H, Carantoni M, Abbasi F, Reaven G. Relationship between several surrogate estimates of insulin resistance and quantification of insulin-mediated glucose disposal in 490 healthy nondiabetic volunteers. *Diab Care* 2000; 23:171-175.
- 189.** Yudkin JS: Abnormalities of coagulation and fibrinolysis in insulin resistance. *Diab Care* 1999; 22 (Suppl.3): C25-C30.
- 190.** Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003;362:777-81.
- 191.** Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients: the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:145-53.
- 192.** Zavaroni I, Bonora E, Pagliara M et al. Risk factors for coronary artery disease in healthy persons with hyperinsulinemia and normal glucose tolerance. *N Engl J Med* 1989; 320:702-706.