

Síndrome metabólico, impacto clínico y angiográfico en pacientes con síndrome coronario agudo

Alejandra Madrid-Miller,* Antonio Alcaraz-Ruiz,* Gabriela Borrero-Sánchez,**
Eduardo Almeida-Gutiérrez,* Rosa María Vargas-Guzmán,* Ricardo Jáuregui-Aguilar***

Resumen

Introducción: El síndrome metabólico agrupa diferentes factores de riesgo y es uno de los principales problemas de salud pública del siglo XXI. El objetivo de este estudio fue establecer su repercusión en pacientes con síndrome coronario agudo (SICA).

Material y métodos: Se incluyeron pacientes con SICA, con y sin elevación del segmento ST. Se formaron dos grupos: A, pacientes que reunían los criterios para síndrome metabólico; B, pacientes sin criterios para síndrome metabólico. Se comparó la incidencia de eventos cardiovasculares mayores, severidad de la enfermedad coronaria, necesidad de revascularización y mortalidad intrahospitalaria.

Resultados: De 971 pacientes con SICA, 421 (43.4 %) tuvieron síndrome metabólico. La edad fue de 63.37 ± 9.95 años versus 61.77 ± 12.2 años; 66.7 % versus 72.8 % hombres; 70.3 % versus 33.3 % diabéticos; 87.6 % versus 40.5 % hipertensos y dislipidemia 70.5 % versus 26.9 %, respectivamente para los grupos A y B. El diagnóstico de SICA con elevación del ST fue más frecuente en el grupo A, así como mayor severidad en el grado de enfermedad arterial coronaria y mayor incidencia de eventos cardiovasculares mayores. En el análisis multivariado se encontró que la hiperfibrinogenemia, la hiperglucemia y el síndrome metabólico, eran predictores independientes de insuficiencia cardiaca y puntos finales combinados.

Conclusiones: La frecuencia de síndrome metabólico en pacientes con SICA es alta, con mayor comorbilidad y edad, lo que se asocia con peor pronóstico intrahospitalario. Probablemente la respuesta inflamatoria y protrombótica, aunada a mayor severidad de la enfermedad arterial coronaria de estos pacientes, sea la que incrementa la incidencia de eventos cardiovasculares.

Palabras clave: Síndrome metabólico, síndrome coronario agudo, enfermedad arterial coronaria.

Summary

Background: Metabolic syndrome (MetS) is represented by a cluster of various risk factors and is one of the most important public health problems of the 21st century. The aim of this study was to identify the impact of this syndrome in patients with acute coronary syndrome (ACS).

Methods: We included patients with ST and non ST segment elevation ACS. We divided patients into two groups: A) patients with MetS criteria and B) patients without MetS criteria. We compared the incidence of major cardiovascular events, severity of coronary artery disease (CAD), need for urgent revascularization and in-hospital mortality between groups.

Results: Among 917 patients with ACS, 421 (43.4%) fulfilled criteria of MetS. Age of patients in this group was 63.37 ± 9.95 years (compared with 61.77 ± 12.20 years in group B), 66.7% vs. 72.8% males, diabetes 70.3% vs. 33.3%, hypertension 87.6% vs. 40.5% and dyslipidemia 70.5% vs. 26.9%, respectively. ST-elevation ACS was more frequent in group A. We observed more severe CAD, and major cardiovascular events were more frequent in group A. Multivariate analysis demonstrated that hyperfibrinogenemia, hyperglycemia and MetS were independent predictors of heart failure and composite end point.

Conclusions: Incidence of MetS was high in patients with ACS, presented with more comorbidities and older patients, and was associated with poorer in-hospital outcome. It may be probable that the high inflammatory and prothrombotic response and more severe CAD in these patients increase the incidence of major cardiovascular events.

Key words: Metabolic syndrome, acute coronary syndrome, coronary artery disease.

* Unidad de Cuidados Intensivos Cardiovasculares.

** División de Cardiología.

*** Director General.

Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, México, D. F.

Solicitud de sobretiros:

Alejandra Madrid-Miller. Unidad de Cuidados Intensivos Cardiovasculares, Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, Del. Cuauhtémoc, 06725 México D. F. Tel.: (55) 5627 6900, extensión 22100.
E-mail: akmadrid@prodigy.net.mx

Recibido para publicación: 22-04-2009

Aceptado para publicación: 05-11-2009

Introducción

El síndrome metabólico es la agrupación de diferentes factores de riesgo asociados con el síndrome de resistencia a la insulina. En la literatura existen variaciones importantes en la prevalencia de este síndrome, dependiendo de los criterios o definición que se empleen para su diagnóstico. En la actualidad hay más de cinco definiciones del síndrome metabólico; la descrita en 2001 y su actualización en 2005 por el Programa Nacional de Educación para el Colesterol, Panel de Tratamiento del Adulto III (NCEP-ATPIII), es la más empleada en la práctica clínica. Esta definición establece que se requiere la presencia de tres o más de los siguientes cinco criterios: glucosa en ayuno ≥ 100 mg/dl, triglicéridos ≥ 150 mg/dl, colesterol HDL bajo (< 40 mg/dl en el hombre o < 50 mg/dl en la mujer), tensión arterial $\geq 130/85$ mm Hg o en tratamiento para la hipertensión y obesidad abdominal detectada mediante medición del perímetro abdominal (> 102 cm en hombres y > 88 cm en mujeres).¹ La obesidad ha alcanzado proporciones epidémicas en los países occidentales y, por lo tanto, es un importante problema de salud. De hecho, México ocupa el segundo lugar a nivel mundial en sobrepeso y obesidad. La resistencia a la insulina que se promueve por la obesidad abdominal o fenotipo de obesidad androide se considera la responsable de algunos factores de riesgo que se agrupan en el síndrome metabólico.²

Estudios recientes indican que la prevalencia del síndrome metabólico en la población general en México es de aproximadamente 26.6 %, similar a los resultados informados por la Tercera Encuesta de Evaluación Nacional en Salud y Nutrición en población de Estados Unidos, que fue de 26.7 %.³ Sin embargo, la prevalencia aumenta conforme avanza la edad, llegando a ser hasta de 44 % en individuos mayores de 50 años.⁴

El síndrome metabólico no sólo incluye algunos factores de riesgo cardiovascular tradicionales, sino otros componentes que representan aspectos involucrados en el desarrollo y progresión de enfermedades cardiovasculares, como la disfunción endotelial, marcadores de inflamación y alteraciones en la coagulación. La sinergia de la combinación de estos factores se considera causante del aumento en el riesgo de morbilidad y mortalidad asociada con enfermedades cardiovasculares en este grupo de pacientes. Los pacientes que completan criterios para síndrome metabólico tienen tres veces más riesgo de padecer enfermedad arterial coronaria y cerebrovascular.⁵ Más aún, en pacientes con enfermedad vascular sintomática se encontró que el síndrome metabólico se asociaba con la extensión del daño vascular.^{6,7}

El síndrome metabólico es uno de los principales problemas de salud pública del siglo XXI. El diagnóstico es sencillo, principalmente con base en datos clínicos y

bioquímicos sistemáticos, los cuales están al alcance de cualquier sistema de salud. Hasta el momento existen pocos informes sobre el comportamiento clínico de pacientes con síndrome metabólico que cursen con síndrome coronario agudo.

El objetivo de nuestra investigación fue establecer el impacto de la presencia o ausencia de criterios para síndrome metabólico en la incidencia de complicaciones intrahospitalarias y severidad de la enfermedad arterial coronaria, en pacientes con síndrome coronario agudo.

Material y métodos

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años que ingresaron en forma consecutiva a la Unidad de Cuidados Intensivos Cardiovasculares del Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, con diagnóstico clínico, electrocardiográfico y bioquímico, de síndrome coronario agudo (SICA, síndrome coronario agudo con y sin elevación del segmento ST), dentro de las primeras 24 horas de iniciado el cuadro clínico. El diagnóstico de síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST se realizó de acuerdo con los criterios establecidos por el Colegio Americano de Cardiología y la Asociación Americana del Corazón, con elevación de marcadores de necrosis miocárdica en determinaciones seriadas (creatinfosfocinasa fracción MB ≥ 10 % de la creatinfosfocinasa total o troponina I ≥ 0.1 ng/ml), más uno de los siguientes criterios: dolor precordial isquémico con duración mayor a 30 minutos, acompañado o no de disnea, diaforesis, náusea o vómito, o la presencia en electrocardiograma de elevación del segmento ST mayor a 1 mm en dos o más derivaciones contiguas, formación de onda Q patológicas o bloqueo de rama izquierda del haz de His de reciente aparición. El diagnóstico de síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST se consideró con la presencia de cuadro clínico de angina con duración menor o igual a 20 minutos, asociado con cambios electrocardiográficos de desnivel negativo del segmento ST mayor de 1 mm en dos o más derivaciones que vean la misma región electroanatómica. Se excluyeron los pacientes con infección aguda o neoplásica, insuficiencia renal crónica, miocardiopatías, choque cardiogénico al momento del ingreso, enfermedad crónica o degenerativa con expectativa de vida menor a dos años. A todos se les solicitó su firma de consentimiento informado para ingresar al estudio.

Todos los pacientes recibieron terapia farmacológica convencional (antitrombóticos, anticoagulantes, vasodilatadores, betabloqueadores, calcio antagonistas, etcétera) de acuerdo con las necesidades médicas de cada caso. Diariamente se les tomó un electrocardiograma de 12 derivacio-

nes, y en caso de evento isquémico recurrente, exámenes de laboratorio incluidas: biometría hemática, enzimas cardíacas, química sanguínea, perfil de lípidos, fibrinógeno y proteína C reactiva (PCR).

De acuerdo con el criterio clínico del médico tratante, los pacientes fueron sometidos a angiografía coronaria selectiva izquierda y derecha, 24 a 48 horas posteriores a su estabilización clínica, mediante terapia conservadora o, en caso de angina resistente, a tratamiento óptimo, o como parte de la terapia de reperfusión en los pacientes con SICA con elevación del segmento ST.

Se formaron dos grupos: A, pacientes que cumplían con criterios para síndrome metabólico, de acuerdo con la definición de NCEP-ATPIII; B, pacientes que no completaran criterios para síndrome metabólico. Se identificaron las complicaciones como: insuficiencia cardiaca, isquemia recurrente (angina recurrente, isquemia silente o reinfarto), necesidad de revascularización urgente (se consideró urgente cuando se llevó a cabo en los siguientes siete días) y mortalidad, durante la estancia intrahospitalaria, y se comparó en ambos grupos. En algunos pacientes sometidos a cateterismo cardíaco (a criterio del médico tratante), los estudios angiográficos los analizaron dos observadores independientes para determinar el grado de severidad de la enfermedad arterial coronaria y si los hallazgos se correlacionaron con presencia o ausencia de síndrome metabólico.

Análisis estadístico

Los resultados se describieron de acuerdo con la distribución de los datos (promedio y desviación estándar o mediana y rangos). La descripción de las características demográficas de los grupos se expresó como frecuencias y porcentajes. Las variables independientes cuantitativas se compararon mediante *t* de Student. Las variables dicotómicas se probaron con χ^2 o prueba exacta de Fisher; de ser necesario, de acuerdo con las frecuencias esperadas, se calculó el coeficiente de correlación de Pearson. Se empleó un modelo de análisis de regresión logística para el análisis multivariado, ajustado para variables asociadas con peor pronóstico intrahospitalario, como la edad mayor de 65 años, sexo femenino, diabetes mellitus, hipertensión, tabaquismo, tipo de síndrome coronario agudo, clase Killip mayor de II al ingreso, antecedente de infarto, hiperglucemia e hiperfibrinogenemia. Se calculó la razón de riesgo (OR) y el intervalo de confianza (IC) al 95 %, para la asociación del síndrome metabólico y otros predictores independientes con los eventos cardiovasculares mayores. Se consideró significativo un valor de $p \leq 0.05$.

Resultados

Se incluyeron 971 pacientes con diagnóstico de síndrome coronario agudo que ingresaron en forma consecutiva a la Unidad de Cuidados Intensivos Cardiovasculares del Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI. Se observó una incidencia de síndrome metabólico de 43.4 % (421 pacientes del grupo A), de acuerdo con los criterios de NCEP-ATPIII. El promedio de edad fue mayor en el grupo A que en el B (63.37 ± 9.95 años *versus* 61.77 ± 12.20 años, $p = 0.031$). La prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales fue significativamente mayor en los pacientes con síndrome metabólico: diabetes mellitus (296 [70.3 %] *versus* 183 [33.3 %], $p < 0.0001$, OR = 4.749, IC 95 % = 3.610-6.247), hipertensión arterial sistémica (369 [87.6 %] *versus* 223 [40.5 %], $p < 0.0001$, OR = 10.406, IC 95 % = 7.435-14.569), dislipidemia (297 [70.5 %] *versus* 148 [26.9 %], $p < 0.0001$, OR = 6.506, IC 95 % = 4.908-8.624), sobrepeso o diferentes grados de obesidad (235 [56.6 %] *versus* 176 [32.1 %], $p < 0.0001$, OR = 2.767, IC 95 % = 2.124-3.604), respectivamente. También se observó mayor frecuencia de pacientes del sexo femenino en el grupo A (33.3 % *versus* 27.2 % del grupo B, $p = 0.040$). El antecedente de tabaquismo fue similar en ambos grupos. Las características demográficas de la población se muestran en el cuadro I.

La frecuencia de antecedente de angina previa al ingreso en los pacientes del grupo A fue mayor, de 101 (52.6 %) *versus* 101 (42.6 %) del grupo B ($p = 0.039$), no así la de infarto previo (93 [35.6 %] *versus* 111 [34.6 %], $p = ns$) ni de revascularización previa (12 [9.4 %] *versus* 13 [6.7 %], $p = ns$), respectivamente.

El diagnóstico motivo de ingreso más frecuente fue infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST en 617 pacientes (63.5 %), 274 (65.1 %) del grupo A *versus* 343 (62.4 %) del B, aunque no fue estadísticamente significativo. La frecuencia de la angina inestable y del infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST fue similar en ambos grupos: 112 (28.6 %) con síndrome metabólico *versus* 162 (29.5 %) sin síndrome, y 38 (9 %) con síndrome metabólico comparado con 42 (7.6 %) sin síndrome metabólico, respectivamente. No se encontraron diferencias significativas en la forma de presentación clínica ni en la localización del infarto entre ambos grupos. La clase de Killip II o más al momento del ingreso fue más frecuente en los pacientes del grupo A (115 [27.3 %]) que en el B (71 [12.9 %], $p < 0.0001$) (cuadro I).

Del total de pacientes, 512 que fueron sometidos a cateterismo cardíaco, 235 (55.82 %) del grupo A y 277 (50.36 %) del B. En el estudio de angiografía coronaria se encontró que 46 (19.6 %) pacientes tenían enfermedad de un vaso epi-

Cuadro I. Características demográficas basales de los dos grupos de estudio

	Grupo A n = 421 (%)	Grupo B n = 550 (%)	p
Edad, (años)	63.37 ± 9.95	61.77 ± 12.20	0.031
Sexo			
Femenino	140 (33.3)	150 (27.2)	0.040
Masculino	281 (66.7)	400 (72.8)	
Diabetes	296 (70.3)	183 (33.3)	< 0.0001
Hipertensión	369 (87.6)	223 (40.5)	< 0.0001
Tabaquismo	262 (62.2)	320 (58.2)	0.202
Dislipidemia	297 (70.5%)	148 (26.9%)	< 0.0001
Infarto previo	95 (35.5)	111 (34.6)	0.791
Sobrepeso u obesidad	235 (56.6)	176 (32.1)	< 0.0001
Perímetro abdominal (cm)	93.56 ± 11.08	90 ± 9.42	< 0.0001
Diagnóstico de ingreso			
SICA CEST	274 (62.5)	343 (62.5)	0.383
SICA SEST	147 (34.9)	207 (37.6)	ns
Localización IM			
Anterior	166 (39.2)	229 (41.6)	
Inferior + VD	7 (1.8)	10 (1.7)	
Clase Killip ≥ II	115 (27.3)	71 (12.9)	< 0.0001
FEVI (%)	42.06 ± 11.22	44.24 ± 10.06	0.002
Angiografía coronaria	235 (55.82)	277 (50.36)	
Enf. 1 vaso	46 (19.9)	80 (28.9)	
Enf. 2 vasos	55 (23.4)	79 (28.5)	
Enf. 3 vasos	129 (54.9)	104 (37.5)	0.001

Los valores se muestran como media ± DE y en frecuencia (porcentajes). Grupo A, pacientes con síndrome metabólico; grupo B, pacientes sin síndrome metabólico. Dx = diagnóstico, SICA CEST = síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST; SICA SEST = síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST, IM = infarto de miocardio, VD = ventrículo derecho, FEVI = fracción de expulsión, Enf. = enfermedad coronaria.

cárdico, 55 (23.4 %) con enfermedad de dos vasos y 129 (54.9 %) con enfermedad de tres vasos en el grupo A; en el grupo B, 80 (28.9 %) pacientes tuvieron enfermedad de un vaso epicárdico, 79 (28.5 %) con enfermedad de dos vasos y 104 (37.5 %) con enfermedad de tres vasos. Los pacientes con síndrome metabólico presentaron con mayor frecuencia enfermedad de tres vasos ($p = 0.001$, OR = 1.84, IC 95 % = 1.29-2.61). Aun cuando se observó mayor frecuencia de enfermedad del tronco de la arteria coronaria izquierda en el grupo A (28.4 %) que en el grupo B (24.9 %), la diferencia no fue estadísticamente significativa. Tampoco hubo diferencia en cuanto a las frecuencias del vaso epicárdico involucrado. En 19 pacientes (cinco del grupo A y 14 del grupo B) no se encontró enfermedad obstructiva coronaria

(ectasia o flujo coronario lento). La fracción de expulsión calculada fue mayor en el grupo B (44.24 ± 10.06 versus 42.03 ± 11.22 en el grupo A, $p = 0.002$) (cuadro I). De los pacientes sometidos a cateterismo, 143 (56 %) con síndrome metabólico y 119 (45.4 %) sin síndrome metabólico requirieron algún procedimiento de revascularización urgente ($p = 0.01$, OR = 1.25, IC 95 % = 1.06-1.49).

Los resultados de los estudios de laboratorio mostraron que las concentraciones de colesterol total, HDL, LDL, creatinina, troponina I y la cuantificación de leucocitos no difirieron en forma significativa entre ambos grupos. Las concentraciones de triglicéridos fueron significativamente mayores en el grupo A (188.48 ± 112.70 mg/dl) que en el B (162.68 ± 89.92 mg/dl), $p = 0.001$. También los niveles

de glucosa fueron significativamente mayores en el grupo A (172.14 ± 96.50 mg/dl *versus* 159.08 ± 80.12 mg/dl en el grupo B, $p = 0.034$), así como las concentraciones de fibrinógeno (606.07 ± 199.78 mg/dl *versus* 516.55 ± 177.24 mg/dl, respectivamente, $p < 0.0001$) (cuadro II).

Los pacientes del grupo A tuvieron mayor incidencia de angina recurrente y reinfarto que los del grupo B (131 [31.1 %] *versus* 90 [16.4 %], $p < 0.0001$, OR = 2.309, IC 95 % = 1.700-3.135), de insuficiencia ventricular izquierda (161 [38.2 %] *versus* 90 [16.4 %], $p < 0.0001$, OR = 3.165, IC 95 % = 2.346-4.270), insuficiencia cardiaca severa como choque cardiogénico (41 [9.8 %] *versus* 18 [3.8 %], $p < 0.0001$, OR = 3.191, IC 95 % = 1.805-5.641), necesidad de revascularización urgente (135 [32.1 %] *versus* 127 [23.1], $p = 0.002$, OR = 1.572, IC 95 % = 1.182-2.091) y muerte cardiovascular (49 [11.6 %] *versus* 23 [4.2 %], $p < 0.0001$, OR = 3.018, IC 95 % = 1.807-5.040). La combinación de los puntos finales (angina recurrente, reinfarto, insuficiencia ventricular izquierda, necesidad de revascularización y muerte) se presentó en 42.3 % del grupo A *versus* 22.9 % del grupo B ($p < 0.0001$, OR = 2.465, IC 95 % = 1.868-3.253), como se muestra en la figura 1.

Resultados similares se observaron cuando se analizó en forma independiente a los pacientes que ingresaron con SICA con elevación del segmento ST y SICA sin elevación del segmento ST; la presencia de criterios para síndrome metabólico se asoció con mayor frecuencia de eventos cardiovasculares mayores (figura 2).

El análisis multivariado demostró que el síndrome metabólico era un predictor independiente para insuficiencia ventricular izquierda ($p = 0.027$, OR = 1.740 [IC 95 % = 1.064-2.845]) y puntos finales combinados (isquemia recurrente, insuficiencia ventricular izquierda, necesidad de revascularización y muerte cardiovascular) con $p = 0.015$ (OR = 1.752, IC 95 % = 1.114-2.754), aun ajustado a posibles variables confusoras como: edad, sexo femenino, tipo de síndrome coronario agudo, clasificación de Killip, diabetes mellitus, hipertensión y tabaquismo. La hiperglucemia fue un predictor independiente para eventos isquémicos recurrentes, y la hiperfibrinogenemia fue un factor predictor independiente para isquemia recurrente, insuficiencia ventricular izquierda, necesidad de revascularización y muerte cardiovascular (cuadro III).

Cuadro II. Perfil bioquímico basal de los dos grupos de estudio

	Grupo A (n = 421)	Grupo B (n = 550)	p
Valores de lípidos (mg/dl)			
Colesterol	132.25 ± 88.27	123.09 ± 89.98	0.153
HDL	39.63 ± 9.39	41.34 ± 8.82	0.09
LDL	120.32 ± 32.99	116.24 ± 30.45	0.441
Triglicéridos	188.48 ± 112.70	162.68 ± 89.92	0.001
Glucosa en ayuno	172.14 ± 96.50	159.08 ± 80.12	0.034
PCR (mg/dl)*	8.49 (0.01-35.01)	5.47 (0.05-18.5)	0.669
Fibrinógeno (mg/dl)	606.07 ± 199.1	516.55 ± 177.2	< 0.0001
Troponina I (ng/ml)*	6.41 (0-50)	4.10 (0-30)	0.800

Los valores se muestran como media \pm DE. *Las determinaciones se muestran como mediana (rangos). Las concentraciones de triglicéridos y fibrinógeno fueron mayores en el grupo A. HDL = lipoproteínas de alta densidad, LDL = lipoproteínas de baja densidad, VLDL = lipoproteínas de muy baja densidad, PCR = proteína C-reactiva. (*U de Mann-Withney).

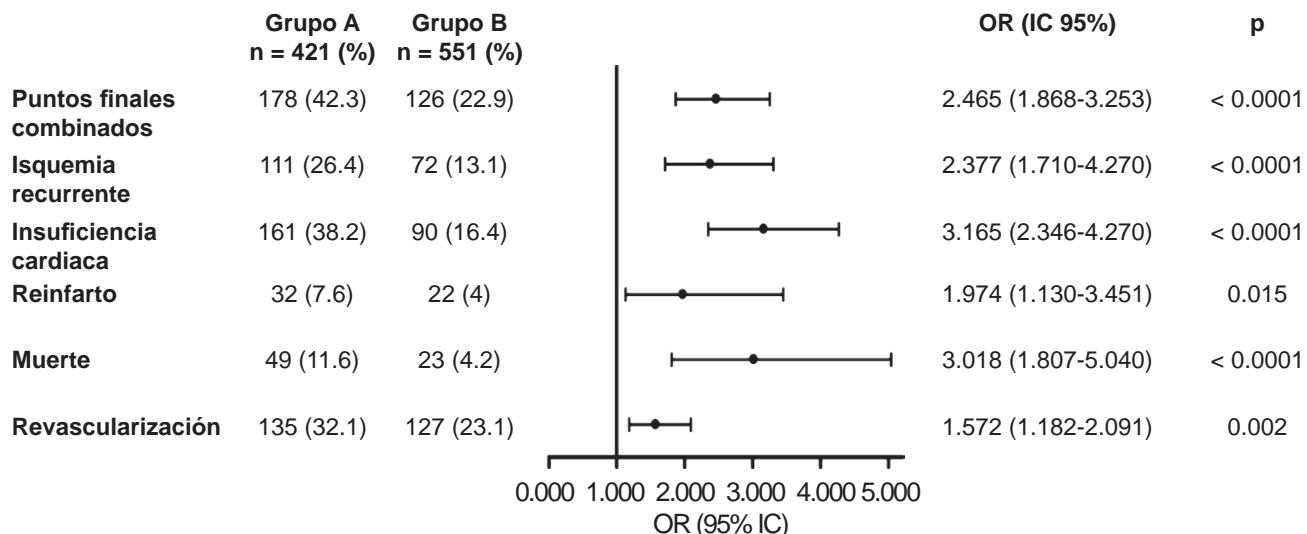


Figura 1. Desenlaces cardiovasculares mayores y su razón de riesgo durante la estancia hospitalaria en ambos grupos de estudio. Se observó mayor riesgo de eventos cardiovasculares en los pacientes con síndrome metabólico (grupo A), que sin síndrome metabólico (Grupo B). OR = razón de riesgo, IC = intervalo de confianza.

Discusión

La prevalencia del síndrome metabólico es alta, pero más alta en pacientes con síndromes coronarios que la informada en población general en estudios europeos (1 a 36 %);⁶ la *Third National Health and Nutrition Examination Survey*

(1988-1994) en Estados Unidos indicó una prevalencia de 21.8 a 23.1 %,⁸ similar a la de estudios realizados en México en individuos entre 20 y 69 años que informan una prevalencia de síndrome metabólico de 13.6 % de acuerdo con los criterios de la Organización Mundial de la Salud y de 26.6 % acorde con criterios del NCEP-ATPIII.⁹ En pacientes con

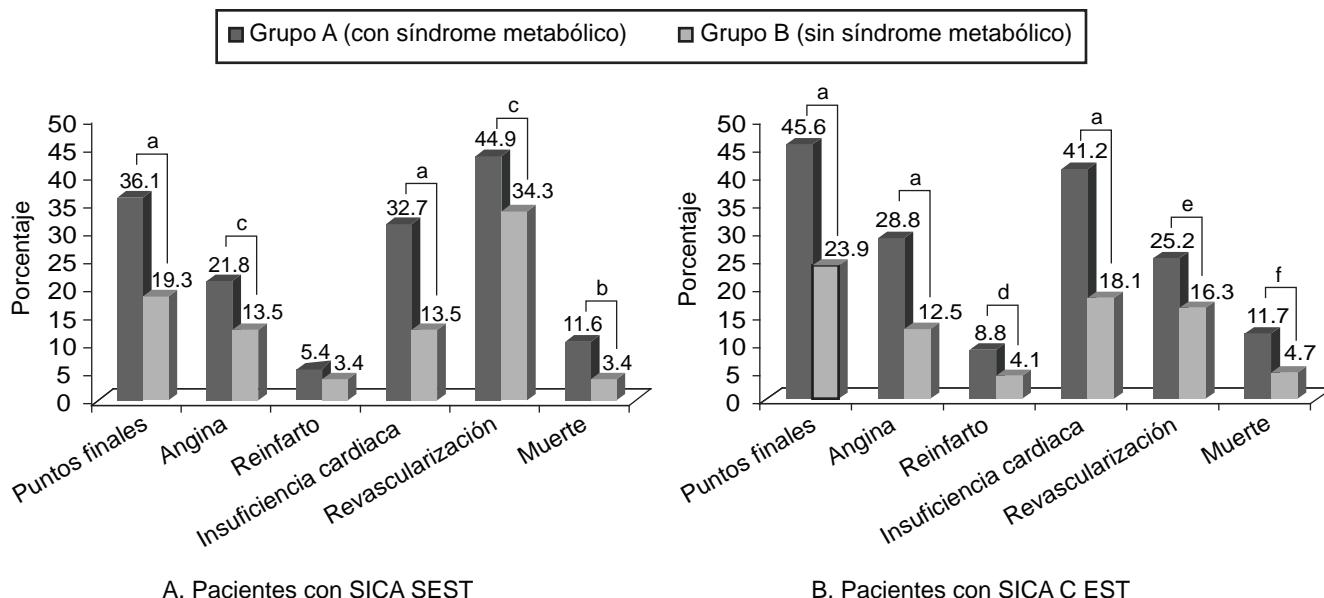


Figura 2. Incidencia de eventos cardiovasculares mayores. Grupos con y sin síndrome metabólico y síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (A) y síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST (B). El síndrome metabólico se asoció con mayor incidencia de eventos cardiovasculares mayores en ambas presentaciones clínicas del síndrome coronario agudo. ^ap < 0.0001, ^bp = 0.003, ^cp = 0.04, ^dp = 0.016, ^ep = 0.007, ^fp = 0.001 (χ^2). SICA = síndrome coronario agudo, SEST = sin elevación del segmento ST, CEST = con elevación del segmento ST.

Cuadro III. Análisis multivariado de predictores. Eventos cardiovasculares mayores en pacientes con y sin síndrome metabólico

	Variable	β	IC 95 %	p
Puntos finales combinados	Hiperfibrinogenemia	4.076	2.552-6.512	< 0.0001
	Síndrome metabólico	1.752	1.114-2.754	0.015
Isquemia recurrente	Hiperglucemia	3.509	1.324-9.290	0.004
	Hiperfibrinogenemia	6.100	3.272-11.369	< 0.0001
	Hipertensión arterial	2.337	1.276-4.279	0.006
Falla cardiaca	Hiperfibrinogenemia	4.157	2.477-6.977	< 0.0001
	Síndrome metabólico	1.740	1.060-2.845	0.027
Muerte	Hiperfibrinogenemia	3.006	1.162-7.779	0.023
Revascularización urgente	IM previo	2.090	1.067-4.090	0.032
	Hiperfibrinogenemia	2.362	1-177-4.743	0.016

Se consideró hiperfibrinogenemia a concentraciones de fibrinógeno > 500 mg/dl; hiperglucemia con glucosa > 110 mg/dl. La presencia de síndrome metabólico fue un predictor independiente para falla cardiaca y puntos finales combinados, ajustado a posibles confusores. β = beta, IC = intervalo de confianza, IM = infarto del miocardio.

enfermedad arterial coronaria se registra una prevalencia del síndrome metabólico hasta de 51 % en una cohorte canadiense.¹⁰ Zeller y colaboradores informaron una prevalencia de 46 % de síndrome metabólico de acuerdo con los criterios de NCEP-ATPIII en pacientes hospitalizados con diagnóstico de infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.¹¹ Nosotros encontramos resultados similares, con una frecuencia de 43.4 %, tanto en pacientes hospitalizados con SICA con elevación del segmento ST como en pacientes con SICA sin elevación del segmento ST.

Estos hallazgos sugieren que el síndrome metabólico se asocia con enfermedad arterial coronaria y su frecuencia es alta en cualquier presentación clínica de los síndromes coronarios isquémicos, estables o inestables. Más aún, el síndrome metabólico se ha asociado con el grado de daño vascular; cuando se utilizó la definición de la NCEP-ATPIII para síndrome metabólico en una población mayor de 65 años, la prevalencia para enfermedad arterial coronaria fue de 35.3 % en pacientes con síndrome metabólico y de 29.6 % para los pacientes sin síndrome metabólico.¹⁰ Levantesi y colaboradores informaron que de los pacientes con cinco criterios para síndrome metabólico, 99 % tenía > 20 % de estenosis coronaria documentada por angiografía y 95 % tenía > 50 %.¹² Solymoss y colaboradores evaluaron el riesgo de eventos cardiovasculares mayores en pacientes con diferentes grados de enfermedad arterial coronaria e identificaron que los pacientes que cumplían criterios para síndrome metabólico con enfermedad coronaria severa tenían peor pronóstico, aunque sin incremento en el riesgo de muerte, en comparación con pacientes sin síndrome metabólico.¹³

Encontramos que el síndrome metabólico se asoció con mayor severidad de la enfermedad arterial coronaria: 54.9 % de los pacientes que reunían los criterios para dicho síndrome tenían enfermedad de tres vasos epicárdicos en comparación con 37.5 % de los pacientes que no completaron criterios para síndrome metabólico, lo que se asocia con peor pronóstico, mayor deterioro de la fracción de expulsión y necesidad de revascularización urgente.

El síndrome metabólico representa la agrupación de varios factores de riesgo cardiovascular que se asocian con aumento en la morbilidad y mortalidad cardiovascular.¹¹⁻¹⁷ En el *Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study* se informó que el síndrome metabólico se asoció con más de tres veces el riesgo no ajustado de muerte cardiovascular, y el correspondiente riesgo relativo para todas las causas de muerte fue de 2.4 (1.64-3.61) en individuos sin enfermedad cardiovascular.¹⁵ Zeller y colaboradores¹¹ registraron una mortalidad hospitalaria mayor en pacientes con infarto agudo de miocardio y síndrome metabólico que sin él, así como insuficiencia cardiaca severa (KK > II). En el análisis multivariado, el síndrome metabólico fue un predictor fuerte e independiente de insuficiencia cardiaca severa, pero no de muerte intrahospitalaria.

Nuestros resultados son similares a los de Zeller y colaboradores:¹¹ el síndrome metabólico fue un predictor independiente de insuficiencia ventricular izquierda y choque cardiogénico, aun cuando se ajustó a posibles confusores. Sin embargo, a diferencia de dicho estudio, también identificamos que el síndrome metabólico era un predictor independiente para puntos finales combinados, aunque no para

cada uno de ellos en forma aislada. Es probable que esta diferencia se deba a que el tamaño de nuestra muestra fue mayor que la incluida en la investigación de Zeller y colaboradores,¹¹ pero no lo suficientemente grande para encontrar diferencias significativas en el análisis multivariado para cada uno de los eventos cardiovasculares mayores.

La diabetes mellitus y la hiperglucemia han demostrado incrementar el riesgo de muerte cardiovascular y eventos cardiovasculares mayores en diferentes estudios.^{12,14,18-20} En un análisis italiano que se realizó para evaluar el valor pronóstico del síndrome metabólico y la diabetes en pacientes posinfarto de miocardio, se registró aumento en el riesgo de muerte y evento cardiovascular mayor en ambos grupos (29 %, $p = 0.002$, *versus* 23 %, $p = 0.005$, respectivamente). Sin embargo, la incidencia en los pacientes diabéticos con síndrome metabólico fue de 68 %, mientras que en los no diabéticos pero con síndrome metabólico fue de 47 % ($p < 0.0001$). Los pacientes diabéticos con síndrome metabólico fueron hospitalizados con mayor frecuencia por insuficiencia cardiaca que los diabéticos sin síndrome metabólico (89 % *versus* > 24 %).¹² Nuestros resultados indican, de forma similar, que la hiperglucemia y la diabetes mellitus fueron predictores independiente para isquemia recurrente e insuficiencia cardiaca, respectivamente. Lo que sugiere que además de la diabetes mellitus se debe considerar como factor importante la hiperglucemia en ayuno, así como al espectro de la intolerancia a la glucosa, como factores relevantes del riesgo cardiometabólico y su impacto en la incidencia de las enfermedades cardiovasculares y sus complicaciones. De hecho, la hiperglucemia fue un predictor independiente para eventos isquémicos recurrentes, aun ajustando por posibles variables confusoras, incluida la diabetes.

Además de los factores de riesgo tradicionales existen otros como la hiperfibrinogenemia, que se ha asociado con mayor incidencia de eventos cardiovasculares mayores en pacientes con síndrome coronario, tanto en la fase aguda como crónica.²¹⁻²⁶ De forma interesante, encontramos que los pacientes con síndrome metabólico presentaban concentraciones mayores de fibrinógenos; más aún, la incidencia de hiperfibrinogenemia (concentraciones de fibrinógeno > 500 mg/dl) fue significativamente mayor en este grupo (67.1 %), en comparación con pacientes sin síndrome metabólico (47.4 %), $p < 0.0001$. Además, el análisis multivariado demostró que la hiperfibrinogenemia fue un predictor fuerte e independiente de isquemia recurrente, falla cardiaca, necesidad de revascularización urgente y muerte cardiovascular, lo que indica que la respuesta inflamatoria (concentraciones elevadas de proteína C reactiva e interleucina-6), asociada con el síndrome metabólico y con cada uno de sus componentes,^{25,26} pudiera ser la causante del incremento de fibrinógeno en estos pacientes. Se sabe que el

fibrinógeno se encuentra en la intersección de la vía de la coagulación, al convertirse en fibrina (principal componente del evento trombótico), y de la respuesta inflamatoria, ya que su síntesis depende de la interleucina-6 y la proteína C reactiva.^{27,28} También observamos que los pacientes con síndrome metabólico presentan con mayor frecuencia tres de los factores que se consideran protrombóticos, además de la hiperfibrinogenemia, la hipertrigliceridemia y la hiperglucemia, lo que podría explicar la mayor frecuencia de eventos cardiovasculares mayores en pacientes con síndrome coronario agudo.

Aunado a ello, identificamos mayor frecuencia de enfermedad de tres vasos epicárdicos en los pacientes con síndrome metabólico. Sin embargo, esta incidencia habrá que tomarla con reserva, ya que una de las limitantes importantes de nuestro estudio fue que no todos los pacientes fueron sometidos a cateterismo cardiaco, de hecho, los pacientes del grupo con síndrome metabólico fueron sometidos a este estudio con mayor frecuencia que quienes no completaron criterios para síndrome metabólico, por lo que la incidencia en este último grupo podría estar subestimada. Además, llama la atención que las concentraciones promedio de glucosa estén tan elevadas en ambos grupos, lo cual podría atribuirse al estrés metabólico en la fase aguda del síndrome coronario, lo que podría aumentar la posibilidad de error de considerarla variable determinante para establecer el diagnóstico de síndrome metabólico, de tal forma que en los casos que así se presentaba debían coexistir al menos tres de los otros criterios para establecer el diagnóstico.

Conclusiones

La frecuencia del síndrome metabólico en pacientes con síndrome coronario agudo es alta (43.4 %). Los pacientes con síndrome metabólico tienen mayor comorbilidad y edad, lo que se asocia con peor pronóstico intrahospitalario. Además, probablemente la respuesta inflamatoria y protrombótica, aunada a mayor severidad de la enfermedad arterial coronaria de estos pacientes, incrementa la incidencia de eventos cardiovasculares. El riesgo cardiometabólico incluye otros factores de riesgo aparte de los tradicionales, como los marcadores inflamatorios y protrombóticos, que deben considerarse en la evaluación de riesgo, pronóstico y tratamiento en todos los pacientes con enfermedad cardiovascular.

Referencias

1. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-2492.

2. American College of Endocrinology Task Force on the Insulin Resistance Syndrome: American College of Endocrinology Position Statement on the Insulin Resistance Syndrome.. *Endocr Pract* 2003;9:236-252.
3. 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;287:356-359.
4. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing prevalence of metabolic syndrome among US adults. *Diabetes Care* 2004;27:2444-2449.
5. Isomaa B, Alegren P, Tuomi T, Forsén B, Lahti K, Nissén M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001;24:683-689.
6. Olijhoek JK, van der Graaf Y, Banga JD, Algra A, Rabelink TJ, Visseren FL. SMART Study Group. The metabolic syndrome is associated with advanced vascular damage in patients with coronary heart disease, stroke, peripheral arterial disease or aortic aneurysm. *Eur Heart J* 2004;25:342-348.
7. Balkau B, Charles MA, Drivsholm T, Borch-Johnsen K, Wareham N, Yudkin JS, et al. Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diabetes Metab* 2002;28:364-376.
8. Ford ES. The metabolic syndrome and mortality from cardiovascular disease and all-causes: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey II Mortality Study. *Atherosclerosis* 2004;173:309-314.
9. Lara EA, Rosas PM, Pastelin G, Aguilar C, Attie F, Velázquez MO. Hipercolesterolemia e hipertensión arterial en México. Consolidación urbana actual con obesidad, diabetes y tabaquismo. *Arch Cardiol Mex* 2004;74:231-245.
10. Solymoss BC, Bourassa MG, Campeau L, Sniderman A, Marcil M, Léspérance J, et al. Effect of increasing metabolic syndrome score on atherosclerotic risk profile and coronary artery disease angiographic severity. *Am J Cardiol* 2004;93:159-164.
11. Zeller M, Steg PG, Ravis J, Laurent Y, Janin-Manificat L, L'Huillier I, et al. Prevalence and impact of metabolic syndrome on hospital outcomes in acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2005;165:1192-1198.
12. Levantesi G, Macchia A, Marfisi RA, Franzosi MG, Maggioni AP, Nicolosi GL, et al. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular events after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:277-283.
13. Solymoss BC, Bourassa MG, Marcil M, Levesque S, Varga S, Campeau L. Long-term rates of cardiovascular events in patients with the metabolic syndrome according to severity of coronary-angiographic alterations. *Coronary Artery Dis* 2009;20:1-8.
14. Lopes NH, Paulitsch FS, Pereira AC, Góis AF, Gagliardi A, Garzillo CL, et al. Impact of metabolic syndrome on the outcome of patients with stable coronary artery disease: 2-year follow-up of the MASS II study. *Coronary Artery Dis* 2008;19:383-388.
15. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002;288:2709-2716.
16. Malik S, Wong ND, Franklin SS, Kamath TV, L'Italien GJ, Pio JR, et al. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. *Circulation* 2004;110:1245-1250.
17. L'Italien G, Ford I, Shepherd J. The metabolic syndrome is an independent predictor of cardiac events in WOSCOPS males. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:291A.
18. Haffner SM, Lehto S, T. Ronnemaa, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *NEJM* 1998;339:229-234.
19. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993;16:434-444.
20. Yilmaz MB, Caldir V, Guray Y, Guray U, Altay H, Demirkhan B, et al. Relation of coronary collateral vessel development in patients with a totally occluded right coronary artery to the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2006;97:636-639.
21. Kannel WB, Wolf OA, Castelli WP, D'Agostino RB. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA* 1987;258:1183-1186.
22. Ernst E, Resch K. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 1993;118:956-963.
23. Ziakas A, Gavrilidis S, Giannoglou G, Souliou E, Gemitzis K, Kalampalika D, et al. In-hospital and long-term prognostic value of fibrinogen, CRP, and IL-6 levels in patients with acute myocardial infarction treated with thrombolysis. *Angiology* 2006;57:283-293.
24. Marchioli R, Bomba E, Di Pasquale A, Geraci E, Giannuzzi P, Marfisi RM, et al. A chart of post-acute myocardial infarct risk: results in the first 18 months of the GSSI follow-up study. *G Ital Cardiol* 1998;28:416-433.
25. Ray KK, Cannon CP, Cairns R, Morrow DA, Rifai N, Kirtane AJ, et al. Relationship between risk factors and C-reactive protein levels in patients receiving standard or intensive statin therapy for acute coronary syndrome in PROVE IT TIMI 22Trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1417-1424.
26. Ridker PM, Wilson PW, Grundy SM. Should C-reactive protein be added to metabolic syndrome and to assessment of global cardiovascular risk? *Circulation* 2004;109:2818-2825.
27. Kockx M, Gervois PP, Poulaert P, Derudas B, Peters JM, González FJ, et al. Fibrates suppress fibrinogen gene expression in rodents via activation of PPAR-alfa. *Blood* 1999;93:2991-2998.
28. Staels B, Koenig W, Habib A, Merval R, Lebret M, Torra IP, et al. Activation of human aortic smooth muscle cells is inhibited by PPAR- α but not by PPAR- γ activators. *Nature* 1998;393:790-793.