

Jaime Borrás Frontera
Andrés García Quintana
Gerard Mut Gosp

**SÍNDROME METABÓLICO Y RIESGO CARDIOVASCULAR EN POBLACIÓN
CATALANA: ANÁLISIS DE COMPONENTES METABÓLICOS,
DESIGUALDAD SOCIODEMOGRÁFICA Y MORTALIDAD A 10 AÑOS**

TRABAJO DE FIN DE GRADO

dirigido por el Dr. Francisco Manuel Martín Lujan & Dra. Yolanda Ortega Vila

Grado en Medicina



**UNIVERSITAT
ROVIRA I VIRGILI**

Reus - 2026

ÍNDICE

Resumen.....	2
Resum.....	3
Abstract	4
Introducción	5
Hipótesis y objetivos del estudio.....	7
Métodos	8
Resultados	11
Discusión	19
Conclusión	25
Bibliografía	26
Anexos.....	29

RESUMEN

Objetivos: Analizar la asociación entre el síndrome metabólico (SM), sus componentes y el riesgo de cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular y mortalidad por cualquier causa en población adulta atendida en atención primaria en Cataluña, incorporando sexo, nivel socioeconómico y variables clínicas.

Diseño: Estudio observacional de cohortes retrospectivo, poblacional, con seguimiento de 10 años (2009-2018).

Ámbito: Atención Primaria de Cataluña, a partir de la base de datos SIDIAP.

Sujetos: Personas de 35 a 75 años registradas en SIDIAP. Se compararon 505.418 individuos con SM frente a 2.398.262 sin SM. El SM se definió según criterios NCEP-ATP III/AHA actualizados.

Resultados: De 2.903.680 personas elegibles, el 17,4% presentó SM. Las personas con SM mostraron mayor incidencia acumulada de cardiopatía isquémica (6,3% frente a 1,9%), enfermedad cerebrovascular (4,3% frente a 1,5%) y mortalidad por cualquier causa (12,8% frente a 5,8%). En el análisis por componentes, la hipertensión arterial y la alteración de la glucemia fueron los factores con asociaciones más consistentes; la hipertensión destacó especialmente en el riesgo cerebrovascular. En el modelo multivariante para el desenlace cardiovascular combinado, la edad y el sexo masculino presentaron la mayor magnitud de asociación. Entre los componentes del SM, la hipertensión arterial mantuvo el mayor peso independiente (HR 1,583), seguida de la alteración del colesterol HDL (HR 1,420), la alteración de la glucemia (HR 1,372), la hipertrigliceridemia (HR 1,158) y la obesidad abdominal (HR 1,124). El índice MEDEA y la ruralidad aportaron información pronóstica adicional.

Conclusiones: El SM se asocia a mayor morbimortalidad cardiovascular en Cataluña. Su impacto no es homogéneo, sino dependiente del fenotipo metabólico, especialmente de la hipertensión arterial y la alteración glucémica. Estos hallazgos apoyan una estratificación preventiva individualizada que integre componentes metabólicos, sexo y contexto socioeconómico.

Palabras clave: síndrome metabólico; riesgo cardiovascular; ictus; SIDIAP; atención primaria.

RESUM

Objectius: Analitzar l'associació entre la síndrome metabòlica (SM), els seus components i el risc de cardiopatia isquèmica, malaltia cerebrovascular i mortalitat per qualsevol causa en població adulta atesa en atenció primària a Catalunya, incorporant sexe, nivell socioeconòmic i variables clíniques.

Disseny: Estudi observacional de cohorts retrospectiu, poblacional, amb seguiment de 10 anys (2009-2018).

Àmbit: Atenció Primària de Catalunya, a partir de la base de dades SIDIAP.

Subjectes: Persones de 35 a 75 anys registrades a SIDIAP. Es van comparar 505.418 individus amb SM amb

2.398.262 sense SM. La SM es va definir segons els criteris NCEP-ATP III/AHA actualitzats.

Resultats: De 2.903.680 persones elegibles, el 17,4% presentava SM. Les persones amb SM van mostrar una incidència acumulada superior de cardiopatia isquèmica (6,3% davant 1,9%), malaltia cerebrovascular (4,3% davant 1,5%) i mortalitat per qualsevol causa (12,8% davant 5,8%). En l'anàlisi per components, la hipertensió arterial i l'alteració de la glucèmia van ser els factors amb associacions més consistents; la hipertensió va destacar especialment en el risc cerebrovascular. En el model multivariant per al desenllaç cardiovascular combinat, l'edat i el sexe masculí van presentar la major magnitud d'associació. Entre els components de la SM, la hipertensió arterial va mantenir el major pes independent (HR 1,583), seguida de l'alteració del colesterol HDL (HR 1,420), l'alteració de la glucèmia (HR 1,372), la hipertrigliceridèmia (HR 1,158) i l'obesitat abdominal (HR 1,124). L'índex MEDEA i la ruralitat van aportar informació pronòstica addicional.

Conclusions: La SM s'associa a una major morbimortalitat cardiovascular a Catalunya. El seu impacte no és homogeni, sinó dependent del fenotip metabòlic, especialment de la hipertensió arterial i l'alteració glucèmica. Aquests resultats donen suport a una estratificació preventiva individualitzada que integri components metabòlics, sexe i context socioeconòmic.

Paraules clau: síndrome metabòlica; risc cardiovascular; ictus; SIDIAP; atenció primària.

ABSTRACT

Objectives: To analyse the association between metabolic syndrome (MetS), its components and the risk of ischaemic heart disease, cerebrovascular disease and all-cause mortality in adults attended in primary care in Catalonia, incorporating sex, socioeconomic level and clinical variables.

Design: Population-based retrospective cohort observational study with 10 years of follow-up (2009-2018).

Setting: Primary care in Catalonia, using the SIDIAP database.

Participants: Individuals aged 35 to 75 years registered in SIDIAP. A total of 505,418 individuals with MetS were compared with 2,398,262 without MetS. MetS was defined according to updated NCEP-ATP III/AHA criteria.

Results: Among 2,903,680 eligible individuals, 17.4% had MetS. People with MetS showed a higher cumulative incidence of ischaemic heart disease (6.3% vs 1.9%), cerebrovascular disease (4.3% vs 1.5%) and all-cause mortality (12.8% vs 5.8%). In the component-based analysis, hypertension and altered glucose metabolism showed the most consistent associations; hypertension was particularly associated with cerebrovascular risk. In the multivariable model for the combined cardiovascular outcome, age and male sex showed the strongest associations. Among MetS components, hypertension had the highest independent effect (HR 1.583), followed by altered HDL cholesterol (HR 1.420), altered glucose metabolism (HR 1.372), hypertriglyceridaemia (HR 1.158) and abdominal obesity (HR 1.124). The MEDEA index and rurality provided additional prognostic information.

Conclusions: MetS is associated with higher cardiovascular morbidity and mortality in Catalonia. Its impact is not homogeneous, but depends on the metabolic phenotype, particularly hypertension and altered glucose metabolism. These findings support individualized preventive stratification integrating metabolic components, sex and socioeconomic context.

Keywords: metabolic syndrome; cardiovascular risk; stroke; SIDIAP; primary care.

INTRODUCCIÓN

El síndrome metabólico (SM) constituye en la actualidad uno de los principales problemas de salud pública a nivel mundial, tanto por su elevada prevalencia como por su estrecha relación con la morbilidad cardiovascular. Se define como la agregación de varios factores de riesgo metabólico —obesidad abdominal, hipertensión arterial (HTA), dislipemia aterogénica y alteraciones del metabolismo glucídico— que, de forma conjunta, incrementan el riesgo cardiovascular, muy superior al atribuible a cada componente por separado [1].

La evidencia epidemiológica acumulada en las últimas décadas ha mostrado de forma consistente que el SM no actúa únicamente como un marcador de riesgo, sino como un determinante pronóstico independiente, con un aumento significativo de la incidencia de enfermedad cardiovascular y mortalidad. En este sentido, el metaanálisis de Mottillo et al. [2], que incluyó más de 80 estudios observacionales y cerca de un millón de participantes, mostró que la presencia de SM duplica el riesgo de mortalidad cardiovascular y se asocia a un incremento aproximado del 60% en la mortalidad por todas las causas. Estos resultados han sido confirmados en grandes cohortes poblacionales europeas y norteamericanas, como los estudios derivados del proyecto REGARDS [3], consolidando la asociación entre SM y eventos cardiovasculares en distintos contextos geográficos y sociodemográficos.

No obstante, el síndrome metabólico no constituye una entidad homogénea desde el punto de vista pronóstico. Diversos trabajos han puesto de manifiesto que el impacto clínico del SM depende tanto de los componentes que lo integran como de las combinaciones específicas en las que estos se presentan. Estudios longitudinales como el Hoorn Study [4] han mostrado que determinados componentes, especialmente la alteración del metabolismo glucídico y la dislipemia aterogénica —caracterizada por colesterol HDL bajo y triglicéridos elevados— tienen un peso pronóstico mayor que otros factores clásicos como la obesidad abdominal. De igual forma, estudios de fenotipado metabólico en población europea, como el proyecto GEMCAS [5], han evidenciado que distintas combinaciones de factores confieren perfiles de riesgo cardiovascular diferentes, subrayando la heterogeneidad clínica del SM.

En relación con el metabolismo lipídico, distintos estudios han señalado que los triglicéridos elevados y el colesterol remanente podrían desempeñar un papel relevante en el desarrollo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica. Las cohortes danesas estudiadas por Varbo et al. mostraron una asociación entre colesterol remanente rico en triglicéridos y cardiopatía isquémica, independiente del índice de masa corporal (IMC) y del estado ponderal [6]. Asimismo, se ha descrito una asociación entre hipertrigliceridemia y un mayor riesgo de ictus isquémico [7]. En su conjunto, estos hallazgos refuerzan el papel central de determinados componentes lipídicos dentro del espectro fenotípico del SM.

Más allá de los componentes biológicos, distintos determinantes sociales y demográficos también podrían influir en el impacto clínico del SM. Estudios poblacionales, como los de Langenberg et al. en población británica, han evidenciado que el nivel socioeconómico bajo se asocia a una mayor prevalencia de SM y a peores desenlaces en términos de eventos por enfermedad cardiovascular y mortalidad [8]. Del mismo modo, las diferencias entre sexos han sido ampliamente documentadas. Desde la descripción clásica del «síndrome de Yentl» por Healy [9] —que denunció la infravaloración diagnóstica y terapéutica de las mujeres en cardiología— hasta estudios más contemporáneos como los de Sambola et al. y Wilkinson et

al. [10,11], que muestran una mayor mortalidad en mujeres por infarto agudo de miocardio, la literatura científica sugiere que el sexo modula de forma relevante el impacto del riesgo metabólico. En este sentido, diversos estudios han señalado que las mujeres pueden mostrar formas de presentación clínica menos típicas en los eventos cardiovasculares agudos (con síntomas que no siempre se corresponden con el dolor torácico clásico), circunstancia que podría contribuir a diferencias asistenciales y pronósticas con los hombres. Además, otros trabajos como el de Berger et al. sugieren que la equidad en el tratamiento podría reducir, cuando no eliminar, parte de estas desigualdades [12].

En Cataluña, la disponibilidad de bases de datos poblacionales de gran tamaño, como el SIDIAP (Sistema d'Informació per al Desenvolupament de la Investigació en Atenció Primària), ha permitido analizar la asociación entre SM y eventos cardiovasculares en un entorno de práctica clínica real. Estudios realizados en esta población, como los de Ortega et al., han confirmado la relación entre SM y una mayor incidencia de eventos cardiovasculares y mortalidad global [13]. Además, los análisis derivados del Proyecto StreX han mostrado que determinados perfiles metabólicos, especialmente aquellos caracterizados por HTA, dislipemia y alteración glucémica, concentran un riesgo cardiovascular significativamente superior, reforzando la idea de que la gravedad del SM puede variar según su fenotipo metabólico.

A pesar de la evidencia disponible, persisten incertidumbres sobre el peso pronóstico diferencial de los distintos componentes y fenotipos del SM en población mediterránea, así como sobre la influencia conjunta del sexo y los determinantes sociales en condiciones de práctica clínica habitual, especialmente en el contexto catalán.

La disponibilidad de una base de datos poblacional amplia y representativa como SIDIAP ofrece la oportunidad de analizar de forma integrada estos factores en atención primaria. Aportar información propia sobre la heterogeneidad del SM y la influencia de los determinantes sociales y de género podría contribuir a mejorar la estratificación del riesgo cardiovascular y orientar estrategias preventivas más eficaces y equitativas en este grupo poblacional.

Hipótesis y objetivos del estudio

Hipótesis

El SM se asocia con un incremento de la incidencia de eventos cardiovasculares y mortalidad en población adulta atendida en atención primaria, y dicho riesgo varía según los componentes del síndrome presentes, el sexo y el nivel socioeconómico.

Más específicamente, se plantea que:

- En las personas con SM, los distintos fenotipos presentan asociaciones diferenciales con la incidencia de eventos cardiovasculares y mortalidad a 10 años, tras ajustar por otros factores relevantes.
- La asociación entre los fenotipos de SM y los desenlaces (eventos cardiovasculares y mortalidad por cualquier causa) difiere según el sexo.
- En personas con SM, el nivel socioeconómico, evaluado mediante el índice MEDEA, se asocia de forma independiente con la incidencia de eventos cardiovasculares y mortalidad a 10 años, con un gradiente de riesgo entre los distintos estratos.

Objetivos

Principal

Estudiar la asociación entre el SM y la incidencia de eventos cardiovasculares y mortalidad global (por cualquier causa) en población adulta atendida en atención primaria en Cataluña.

Específicos

1. Estimar la prevalencia del SM en la población de estudio según los criterios diagnósticos vigentes establecidos.
2. Cuantificar la asociación entre SM e incidencia de eventos cardiovasculares (cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular) y mortalidad por cualquier causa.
3. Evaluar la asociación entre los distintos fenotipos de SM y el riesgo de eventos cardiovasculares y mortalidad por cualquier causa.
4. Analizar el efecto independiente de los distintos componentes del SM sobre el riesgo de eventos cardiovasculares y mortalidad por cualquier causa.
5. Examinar la influencia del sexo y el nivel socioeconómico (según el índice MEDEA) sobre la prevalencia de SM y los eventos cardiovasculares y mortalidad por cualquier causa.

MÉTODOS

Diseño y periodo de estudio

Se realizó un estudio con diseño de cohortes retrospectivo, para analizar la incidencia de eventos cardiovasculares y mortalidad durante un seguimiento de 10 años (de 1 de enero de 2009 a 31 de diciembre de 2018) en personas con SM, clasificadas según fenotipo metabólico (combinación de componentes), sexo y nivel socioeconómico.

Fuente de datos

Los datos utilizados en el presente estudio proceden del SIDIAP, una base de datos poblacional que integra la información clínica registrada en la historia clínica electrónica de atención primaria (eCAP) de 274 centros de salud de Cataluña. Esta base de datos incluye una población asignada de 5.835.000 personas, lo que representa aproximadamente el 80 % de la población catalana, y refleja de forma adecuada las características de las personas atendidas en atención primaria. Contiene información demográfica, diagnósticos codificados según la Clasificación Internacional de Enfermedades, 10.^a revisión (CIE-10), parámetros clínicos, resultados analíticos, prescripción farmacológica (*Anatomical Therapeutic Chemical Classification System*) y datos de mortalidad.

Población de estudio

Criterios de inclusión

Se incluyeron personas con edades comprendidas entre 35 y 75 años que cumplieran los criterios diagnósticos de SM al inicio del periodo de seguimiento, definidos según los criterios NCEP-ATP III, actualizados en 2005 por la AHA (*American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute*) [14], cuando concurren al menos tres de los cinco componentes que se detallan a continuación:

1. Obesidad abdominal: circunferencia de la cintura (perímetro abdominal) mayor de 102 cm en hombres o superior a 88 cm en mujeres.
2. Hipertensión arterial: Diagnóstico de HTA o bien cifras de presión arterial (PA) superiores a 130/85 mmHg; o el uso de cualquier tratamiento antihipertensivo identificado en la base de datos.
3. Alteración del colesterol HDL: niveles inferiores a 40 mg/dL en hombres y a 50 mg/dL en mujeres.
4. Hipertrigliceridemia: concentraciones de triglicéridos superiores a 150 mg/dL o tratamiento con fármacos hipolipemiantes.
5. Alteración de la glucemia: glucemia basal superior a 100 mg/dL o diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2.

La base de datos SIDIAP consideró que:

- El criterio (1) se cumplió cuando el perímetro abdominal alcanzó los valores definidos durante, como mínimo el año previo al inicio seguimiento, o el IMC fue superior a 30 kg/m² cuando no estuvo disponible el primero.

- El criterio (2) se cumplió si el diagnóstico fue registrado durante el año previo al seguimiento, si el promedio de las tres determinaciones más recientes de PA superó el umbral establecido y/o si se prescribió cualquier fármaco antihipertensivo durante al menos tres meses en el año previo al inicio seguimiento.
- El criterio (3) se consideró presente si los niveles de colesterol se mantuvieron dentro de los rangos especificados durante el año previo al inicio seguimiento y/o si el tratamiento farmacológico específico se administró durante al menos tres meses en ese mismo periodo.
- El criterio (4) debía estar presente durante al menos el año previo al inicio seguimiento y/o el tratamiento farmacológico correspondiente debía haberse mantenido durante un mínimo de tres meses en dicho periodo.
- Por último, el criterio (5) se consideró cumplido si estuvo presente al menos durante el año previo al inicio seguimiento, ya fuera mediante una determinación aislada de glucemia basal o mediante el registro del diagnóstico de diabetes durante ese mismo intervalo.

Criterio de exclusión

Con el objetivo de garantizar la validez interna del estudio y minimizar sesgos de información se establecieron los siguientes criterios de exclusión:

- Datos incompletos o no válidos: se excluyeron los individuos con información incompleta, ausente o incoherente en cualquiera de las variables necesarias para la definición del SM.
- Antecedentes de enfermedad cardiovascular previa: para los análisis de incidencia de ictus y enfermedad cardíaca isquémica, se excluyeron los sujetos con diagnóstico previo de enfermedad cardiovascular (infarto de miocardio, enfermedad cardíaca isquémica, angina de pecho, revascularización coronaria e ictus).

Variables de estudio

Variable de exposición

- Presencia de SM.
- Fenotipo metabólico: presencia de un criterio concreto en una combinación específica de componentes.

Variables principales de resultado:

- Incidencia de enfermedad cardíaca isquémica: infarto de miocardio o angina de pecho durante el periodo de seguimiento. Con finalidad del análisis, en individuos que presentaban episodios recurrentes, sólo se consideró el primero de ellos.
- Incidencia de enfermedad cerebrovascular: ictus, tanto de origen isquémico como hemorrágico, durante el periodo de seguimiento. De la misma manera, con finalidad del análisis, en individuos que presentaban episodios recurrentes, sólo se consideró el primero de ellos.
- Mortalidad por cualquier causa durante el periodo de seguimiento. La base de datos

SIDIAP no proporciona motivo específico de las defunciones.

Variables secundarias:

- Variables sociodemográficas: edad, sexo, lugar de residencia, índice MEDEA.
Los participantes fueron clasificados según el lugar de residencia registrado al inicio del periodo de seguimiento, diferenciando entre áreas urbanas y rurales. Siguiendo la metodología del proyecto MEDEA, las áreas urbanas se estratificaron en quintiles de privación socioeconómica, desde urbano-1 (menor privación) hasta urbano-5 (mayor privación). El índice MEDEA, descrito por Domínguez-Berjón et al. y aplicado por Caro- Mendivelso et al. [15,16] ha permitido identificar gradientes de desigualdad territorial en salud en población catalana, con mayor riesgo metabólico y mortalidad en las zonas más desfavorecidas.
- Variables clínicas asociadas al riesgo cardiovascular: tabaquismo (fumador, ex- fumador, no fumador). Las personas sin registro activo fueron consideradas como no fumadoras.

Métodos estadísticos

En primer lugar, se realizó un análisis descriptivo de la cohorte. Las variables continuas (o cuantitativas) se expresaron como media y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico, según su distribución. Las variables categóricas (o cualitativas) se describieron mediante frecuencias absolutas y porcentajes.

La incidencia acumulada de eventos cardiovasculares y mortalidad global se estimó mediante curvas de Kaplan-Meier y se comparó entre grupos utilizando la prueba de *log-rank*.

Para evaluar la asociación entre SM (y sus componentes) y los desenlaces, se emplearon modelos de regresión de Cox, obteniendo hazard ratios (HR) y sus intervalos de confianza del 95 % (IC95%). Se construyeron modelos ajustados por edad y sexo, y otras covariables de interés para el estudio (como tabaquismo y nivel socioeconómico).

Se consideró significación estadística un valor de $p < 0,05$ en un contraste bilateral.

El análisis se realizó con el programa estadístico SPSS versión 19.0 (IBM Corp., Armonk, NY, EE. UU.) en la Unidad de Investigación de Atención Primaria Camp de Tarragona del Institut Català de la Salut.

Consideraciones éticas

El estudio se realizó con datos procedentes de registros clínicos previamente anonimizados por el SIDIAP. Por tanto, no fue necesario obtener consentimiento informado individual.

El protocolo fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética de Investigación del Institut de Investigació en Atenció Primària-IDIAP Jordi Gol (número de registro 19/034-P) [Anexo 1].

Los investigadores siguieron la normativa vigente en materia de protección de datos, los principios de la Declaración de Helsinki y las normas de Buena Práctica en investigación del IDIAP Jordi Gol y el Institut Català de la Salut.

RESULTADOS

Descripción de la población de estudio

La población de la cohorte empleada en el proyecto StreX está compuesta por un total de 5.873.560 individuos. En la Figura 1 se puede observar el diagrama de flujo del estudio.

Para el presente análisis se seleccionaron personas de entre 35 y 75 años a fecha de 01/01/2009, resultando una población elegible de 2.903.680 individuos. De ellos, 505.418 personas (17,4%) cumplían criterios de SM al inicio del seguimiento, mientras que 2.398.262 (82,6%) estuvieron libres de SM.

La incidencia acumulada de eventos cardiovasculares y mortalidad por cualquier causa fue superior en las personas con SM respecto a aquellas sin criterios diagnósticos de SM. Tras 10 años de seguimiento, en el grupo con SM se registraron 31.595 eventos de enfermedad cardíaca isquémica (6,3%), 21.831 de ictus (4,3%) y 64.682 muertes por cualquier causa (12,8%). En contrapartida, en la población sin SM se registraron 46.469 casos de cardiopatía isquémica (1,9%), 36.469 de ictus (1,5%) y 139.033 muertes por cualquier causa (5,8%).

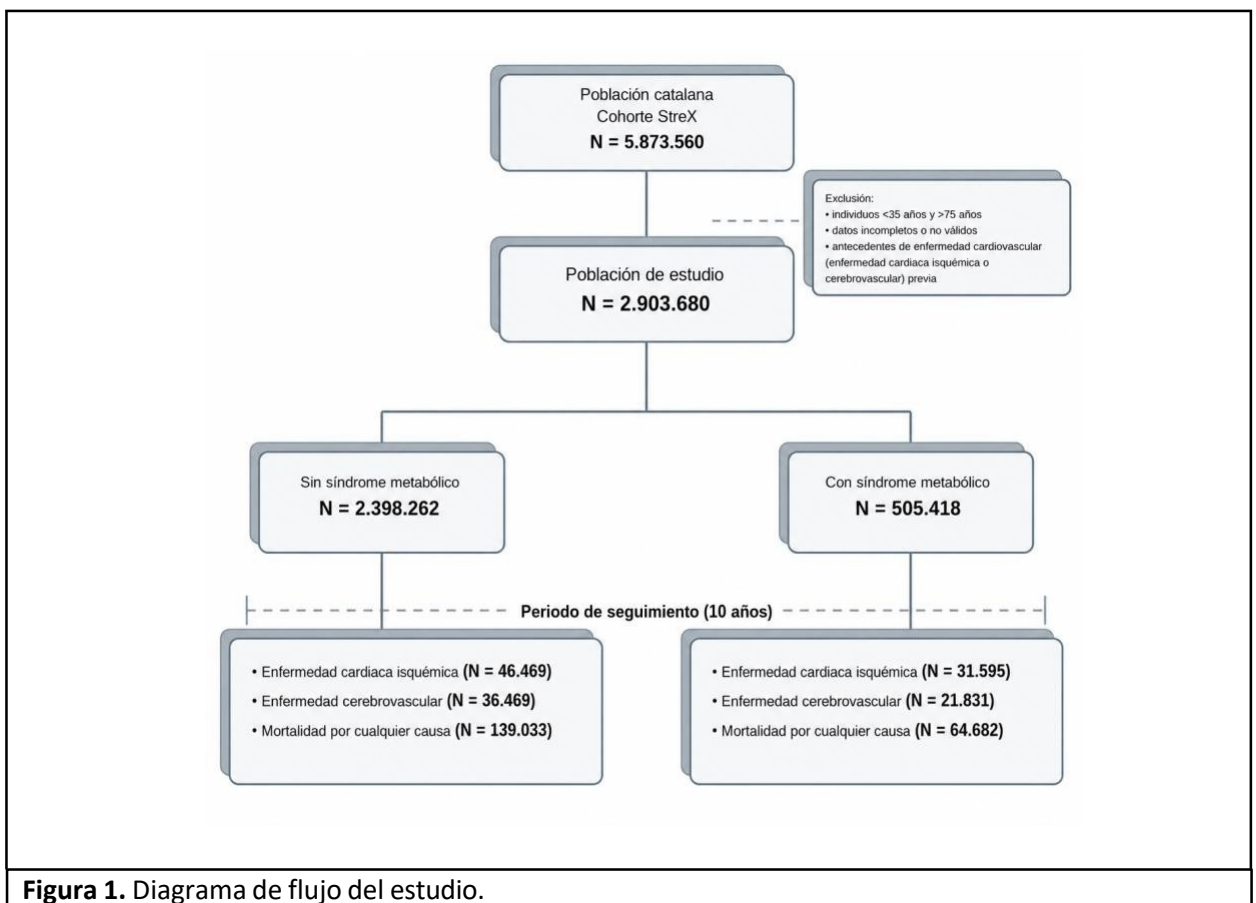


Figura 1. Diagrama de flujo del estudio.

Características basales de la población de estudio

La Tabla 1 muestra las características basales de la población incluida en el estudio, comparando las personas con y sin SM.

La distribución por sexos fue similar en ambos grupos, con un 50,3% de mujeres en la población con SM y un 50,6% en la población sin SM. Sin embargo, se observaron diferencias relevantes en cuanto a la edad. La edad media de los sujetos con SM fue significativamente superior a la de aquellos sin SM (59,15 frente a 49,11 años; $p < 0,001$).

En relación con el ámbito territorial, el 19,9% de las personas con SM residía en áreas rurales, frente al 18,4% de los individuos sin SM. Respecto al índice MEDEA, los participantes con SM presentaron una mayor representación en los quintiles de mayor privación socioeconómica, especialmente en MEDEA 4 y MEDEA 5, que incluían el 22,3 % y el 21,9 % de los casos, respectivamente. Por el contrario, en la población sin SM predominaban los quintiles de menor privación. Esta distribución sugiere un gradiente de privación según el índice MEDEA en la presencia de síndrome metabólico.

En cuanto al hábito tabáquico, la proporción de fumadores activos fue menor en la población con SM, mientras el porcentaje de exfumadores fue superior. No obstante, los resultados de esta variable deben interpretarse con cautela, ya que los pacientes sin registro de hábito tabáquico fueron clasificados como no fumadores. Esta decisión metodológica puede infraestimar la prevalencia real de tabaquismo y atenuar las diferencias observadas entre grupos.

El perfil antropométrico mostró diferencias claras entre ambos grupos. La media del IMC fue de 30,85 kg/m² en las personas con SM, frente a 27,09 kg/m² en aquellas sin SM. Además, cerca de la mitad de la población con SM presentaba obesidad grado I-II, y un 5,4% obesidad mórbida.

Entre los componentes del SM, el más frecuente fue la HTA, presente en el 90,1% de los casos. Le siguieron la alteración del colesterol HDL y la hipertrigliceridemia (83,2% y 76,5%, respectivamente), la alteración del metabolismo glucídico (65,6%) y la obesidad abdominal o criterio antropométrico equivalente (43,9%). En cuanto al número de criterios diagnósticos, el 53,9% de los pacientes con SM cumplía tres, el 33,0% cuatro y el 13,1% los cinco.

Tabla 1. Características de la población de estudio y comparación según la presencia de síndrome metabólico

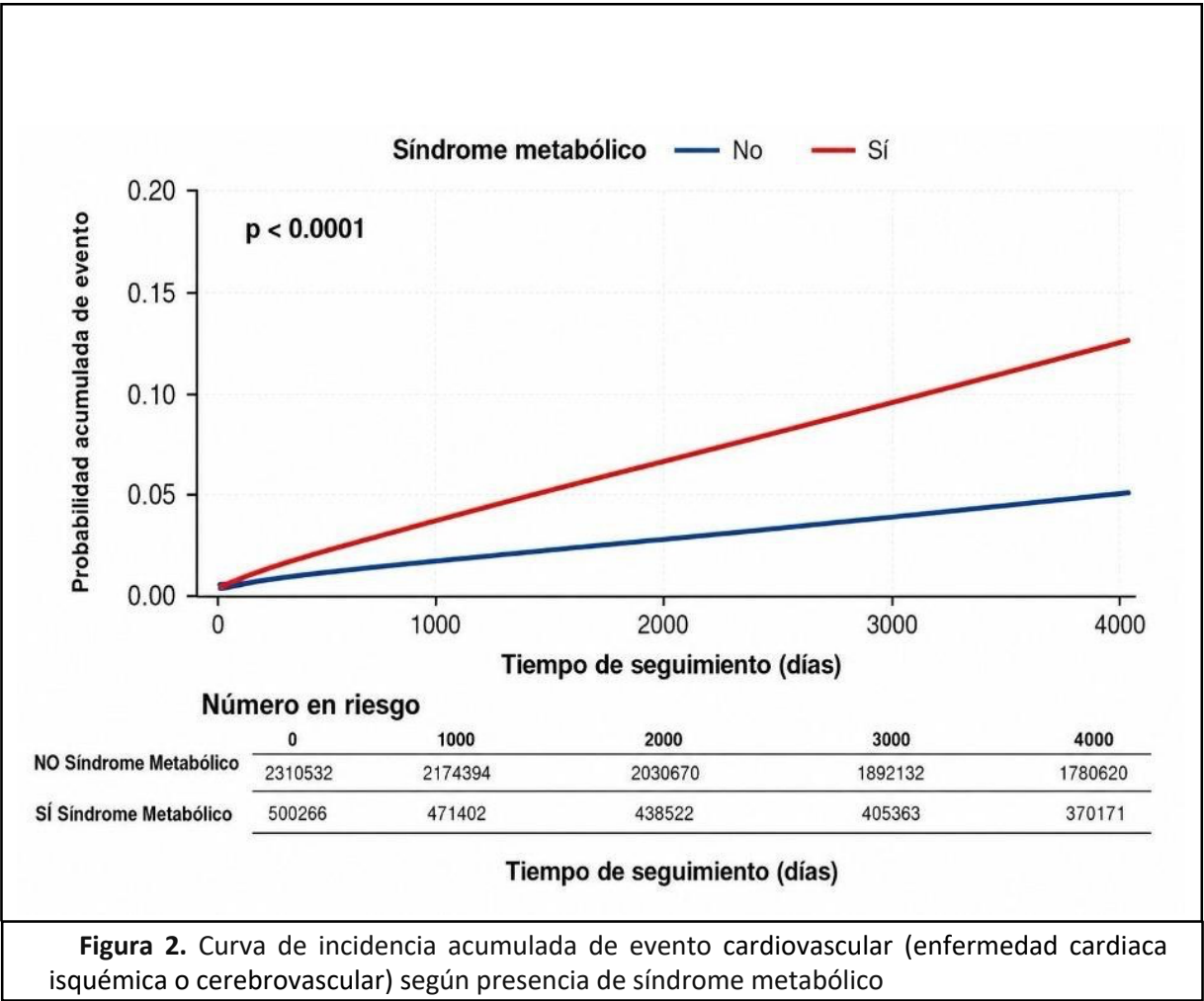
	TOTAL	Con síndrome metabólico	Sin síndrome metabólico
N	2.903.680	505.418	2.398.262
Sexo, mujeres (%)	1.467.746 (50,6)	254.225 (50,3)	1.213.521 (50,6)
Edad, años	50,86 (11,17)	59,15	49,11
35-44 años	1.054.672 (36,3)	50.420 (10,0)	1.004.252 (41,9)
45-54 años	789.769 (27,2)	106.646 (21,1)	683.123 (28,5)
55-64 años	618.209 (21,3)	173.554 (34,3)	444.655 (18,5)
65-75 años	441.030 (15,2)	174.798 (34,6)	266.232 (11,1)
Lugar de residencia			
Rural	541.858 (18,7)	100.578 (19,9)	441.280 (18,4)
Urbano	2.361.822 (81,3)	404.840 (80,1)	1.956.982 (81,6)
Índice MEDEA			
MEDEA 1	613.152 (21,1)	78.340 (15,5)	534.812 (22,3)
MEDEA 2	584.393 (20,1)	97.546 (19,3)	486.847 (20,3)
MEDEA 3	580.994 (20,0)	106.138 (21,0)	474.856 (19,8)
MEDEA 4	573.174 (19,7)	112.708 (22,3)	460.466 (19,2)
MEDEA 5	551.967 (19,0)	110.687 (21,9)	441.280 (18,4)
Hábito tabáquico			
No fumador	791.289 (50,3)	235.083 (57,1)	556.206 (47,9)
Fumador	565.363 (35,9)	105.279 (25,6)	460.084 (39,6)
Exfumador	216.024 (13,7)	71.087 (17,3)	144.937 (12,5)
Índice de masa corporal			
IMC, kg/m ²	27,94 (5,04)	30,85	27,09
<25	606.256 (29,0)	45.758 (9,7)	560.498 (34,6)
25-29,9	862.182 (41,2)	175.235 (37,0)	686.947 (42,5)
30-39,9	573.540 (27,4)	226.921 (47,9)	346.619 (21,4)
≥40	49.325 (2,4)	25.375 (5,4)	23.950 (1,5)
Criterios de síndrome metabólico			
Hipertensión arterial	1.405.094 (48,4)	455.382 (90,1)	949.712 (39,6)
Obesidad	356.182 (12,3)	221.879 (43,9)	134.303 (5,6)
Hipercolesterolemia	624.360 (21,5)	420.508 (83,2)	203.852 (8,5)
Hipertrigliceridemia	528.142 (18,2)	386.645 (76,5)	141.497 (5,9)
Alteración basal de la glucosa	525.813 (18,1)	331.554 (65,6)	194.259 (8,1)
N.º de criterios de SM			
3 criterios	—	272.420 (53,9)	—
4 criterios	—	166.788 (33,0)	—
5 criterios	—	66.210 (13,1)	—
Eventos			
Mortalidad por todas las causas	203.715 (7,0)	64.682 (12,8)	139.033 (5,8)
Cardiopatía isquémica	78.064 (2,7)	31.595 (6,3)	46.469 (1,9)
Angina	24.634 (0,8)	10.459 (2,1)	14.175 (0,6)
Infarto	25.765 (0,9)	9.198 (1,8)	16.567 (0,7)
Otros	44.700 (1,5)	18.735 (3,7)	25.965 (1,1)
Angioplastia	7.143 (0,2)	2.762 (0,5)	4.381 (0,2)
Ictus	58.300 (2,0)	21.831 (4,3)	36.469 (1,5)
Accidente isquémico transitorio	28.606 (1,0)	10.299 (2,0)	18.307 (0,8)
Ictus isquémico	50.420 (1,7)	19.564 (3,9)	30.856 (1,3)
Ictus hemorrágico	7.880 (0,3)	2.267 (0,4)	5.613 (0,2)

Las variables categóricas se presentan como n (%) y las variables continuas como media (DE). Todas las diferencias muestrales fueron significativas con un valor $p < 0,001$.

Incidencia de eventos según la presencia de síndrome metabólico

La Figura 2 muestra la evolución temporal de la probabilidad acumulada de presentar un

desenlace cardiovascular durante el seguimiento, según la presencia o ausencia de SM. Es importante señalar que la figura representa incidencia acumulada y no supervivencia libre de evento. En conjunto, esta figura aporta la dimensión temporal del estudio y muestra que el síndrome metabólico identifica a una población que acumula más eventos de forma sostenida.



Desde las fases iniciales del seguimiento, la población con SM presentó una mayor acumulación de eventos que la población sin SM. La separación entre ambas aumentó de forma progresiva a lo largo del periodo de observación. Este comportamiento indica que la diferencia entre grupos no se limita a una mayor carga basal de factores de riesgo, sino que se traduce en una mayor acumulación de eventos.

Las diferencias observadas entre ambos grupos fueron estadísticamente significativas (*log-rank* $p < 0,001$). Al final del seguimiento, la probabilidad acumulada de presentar un evento fue claramente superior en los sujetos con SM respecto a aquellas sin SM.

Asociación entre componentes de síndrome metabólico y eventos cardiovasculares

La Tabla 2 muestra la asociación entre los distintos componentes del SM y los desenlaces cardiovasculares y de mortalidad en la población con SM.

Tabla 2. Cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular y mortalidad por cualquier causa según componentes del síndrome metabólico

Componente	Presencia del factor	Cardiopatía isquémica (N=31.595)				Enfermedad cerebrovascular (N=21.329)				Mortalidad por cualquier causa (N=64.682)			
		N	%	Valor p	RR (IC 95 %)	N	%	Valor p	RR (IC 95 %)	N	%	Valor p	RR (IC 95 %)
Obesidad abdominal	Con obesidad abdominal	13.305	6,0	<0,001	0,93 (0,91-0,95)	9.466	4,3	0,170	1,02 (0,99-1,05)	29.112	13,1	<0,001	1,04 (1,03-1,06)
	Sin obesidad abdominal	18.290	6,5			11.863	4,2			35.570	12,6		
Hipertensión arterial	Con hipertensión arterial	29.344	6,4	<0,001	1,43 (1,37-1,49)	19.987	4,4	<0,001	1,63 (1,55-1,73)	59.781	13,1	<0,001	1,34 (1,30-1,38)
	Sin hipertensión arterial	2.251	4,5			1.342	2,7			4.901	9,8		
Alteración del colesterol HDL	Con alteración del colesterol HDL	26.845	6,4	<0,001	1,14 (1,11-1,18)	17.574	4,2	0,002	0,95 (0,91-0,98)	53.405	12,7	<0,001	0,96 (0,94-0,98)
	Sin alteración del colesterol HDL	4.750	5,6			3.755	4,4			11.277	13,3		
Hipertrigliceridemia	Con hipertrigliceridemia	24.522	6,3	<0,001	1,06 (1,04-1,09)	15.963	4,1	<0,001	0,91 (0,89-0,94)	46.857	12,1	<0,001	0,81 (0,79-0,82)
	Sin hipertrigliceridemia	7.073	6,0			5.366	4,5			17.825	15,0		
Alteración metabolismo glucídico	Con alteración metabolismo glucídico	23.343	7,0	<0,001	1,48 (1,45-1,52)	15.859	4,8	<0,001	1,52 (1,48-1,57)	49.298	14,9	<0,001	1,68 (1,65-1,71)
	Sin alteración metabolismo glucídico	8.252	4,7			5.470	3,1			15.384	8,8		

Abreviaturas: N = número de eventos; RR = riesgo relativo; IC = intervalo de confianza; HDL = lipoproteínas de alta densidad.

En el análisis bivalente, la HTA y la alteración del metabolismo glucídico fueron los componentes que mostraron una asociación más consistente con los desenlaces estudiados. La HTA presentó la asociación más elevada con enfermedad cerebrovascular (RR 1,63 respecto a los no hipertensos), además de asociarse con mayor incidencia de cardiopatía isquémica (RR 1,43) y mortalidad por cualquier causa (RR 1,34). Este resultado es coherente con el papel de la HTA en el daño vascular y en el riesgo de ictus.

La alteración del metabolismo glucídico también se asoció de forma consistente con los tres desenlaces principales, especialmente con la mortalidad por cualquier causa (RR 1,68), mostrando una asociación consistente con cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular. Estos hallazgos sitúan la diabetes mellitus como uno de los componentes con mayor peso clínico dentro del SM.

Los componentes lipídicos mostraron resultados menos homogéneos. La alteración del colesterol HDL y la hipertrigliceridemia se asociaron con mayor frecuencia de cardiopatía isquémica, mientras que para enfermedad cerebrovascular y mortalidad por cualquier causa presentaron riesgos relativos inferiores.

El componente antropométrico de obesidad mostró un comportamiento de menor relevancia. La presencia de obesidad se asoció con una menor incidencia de cardiopatía isquémica (RR 0,93), mientras que no mostró una asociación estadísticamente significativa con la enfermedad cerebrovascular. Para mortalidad por cualquier causa se observó una asociación positiva de pequeña magnitud (RR 1,04). Por tanto, la obesidad no muestra un patrón uniforme y debe interpretarse con prudencia.

La **Figura 3** resume gráficamente los riesgos relativos asociados a cada componente del SM para cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular y mortalidad por cualquier causa.

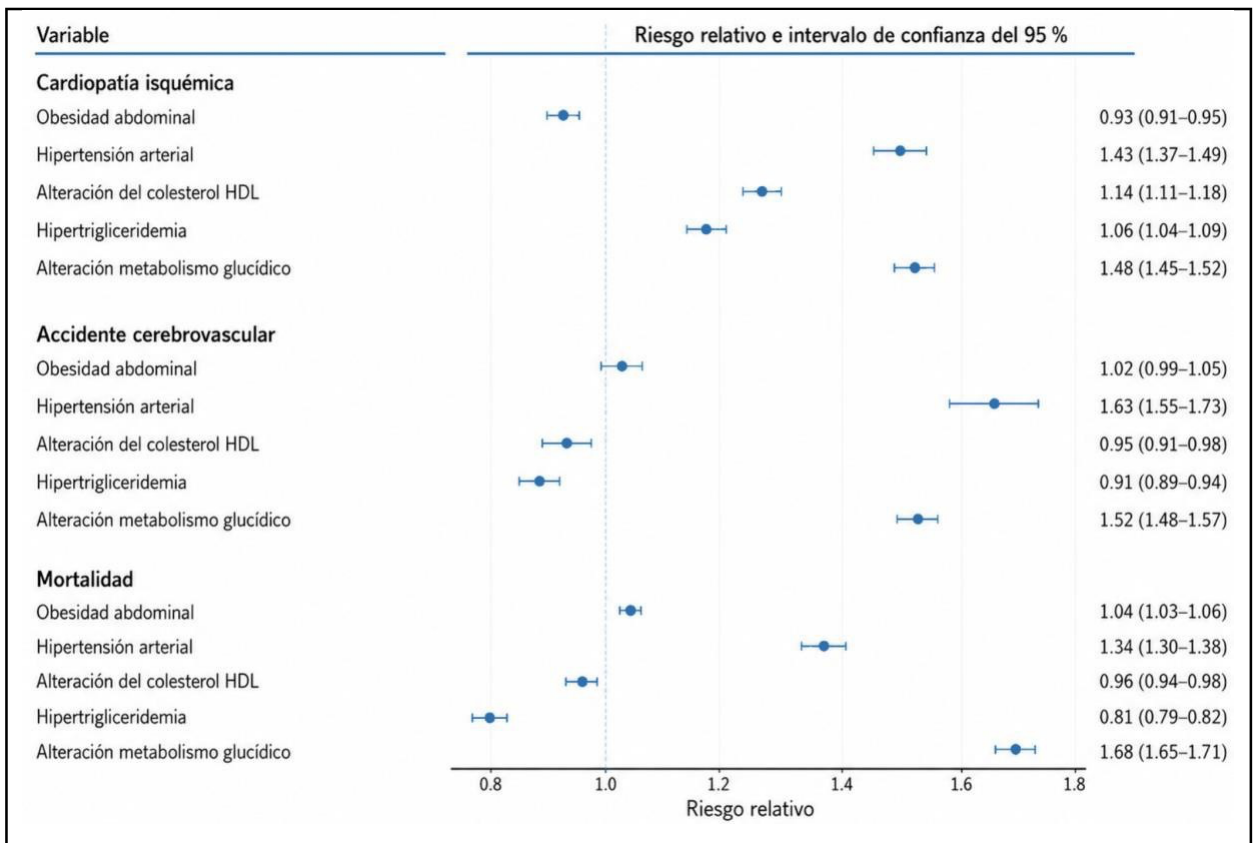


Figura 3. Riesgo relativo de padecer un evento cardiovascular y mortalidad por cualquier causa asociado a cada componente del síndrome metabólico.

Estos valores de riesgos relativos proceden de análisis bivariantes no ajustados. Por tanto, sirven como una aproximación inicial al comportamiento de cada componente, que debe completarse con el modelo multivariante.

Asociación independiente de los componentes del síndrome metabólico variables sociodemográficas con el riesgo de evento cardiovascular

La Tabla 3 muestra el modelo multivariante ajustado para el desenlace cardiovascular (enfermedad isquémica cardíaca y cerebrovascular) durante el seguimiento, incluyendo variables demográficas, componentes metabólicos, hábito tabáquico e índice MEDEA.

Tabla 3. Análisis multivariante para el desenlace cardiovascular combinado y ajustado por los componentes del síndrome metabólico y otras variables demográficas y clínicas de interés

	HR ajustado	IC95%	p
Edad continua			p global <0,001
Edad continua, por año	1,041	[1,040-1,042]	<0,001
Edad categórica			
35-44 años (referencia)	1	Referencia	-
45-54 años	2,175	[2,092-2,262]	<0,001
55-64 años	3,092	[2,975-3,212]	<0,001
65-75 años	3,863	[3,715-4,018]	<0,001
Sexo			
Mujer (referencia)	1	Referencia	-
Hombre	2,407	[2,351-2,465]	<0,001
Componentes del síndrome metabólico			
Obesidad	1,124	[1,096-1,152]	<0,001
Hipertensión arterial	1,583	[1,542-1,625]	<0,001
Alteración del colesterol HDL	1,420	[1,382-1,458]	<0,001
Hipertrigliceridemia	1,158	[1,128-1,189]	<0,001
Alteración de la glucemia	1,372	[1,341-1,404]	<0,001
Hábito tabáquico			
Tabaquismo	1,093	[1,077-1,108]	<0,001
Índice MEDEA			
MEDEA 1 (referencia)	1	Referencia	-
MEDEA 2	0,960	[0,928-0,993]	0,018
MEDEA 3	0,973	[0,941-1,006]	0,106
MEDEA 4	1,009	[0,976-1,043]	0,585
MEDEA 5	1,056	[1,022-1,092]	0,001
Ruralidad	1,094	[1,070-1,119]	<0,001

La edad fue uno de los factores con mayor magnitud de asociación. En comparación con el grupo de 35-44 años (referencia), las personas de 45-54 años presentaron un HR ajustado de 2,175; las de 55-64 años, un HR de 3,092; y las de 65-75 años, un HR de 3,863. Este gradiente confirma un incremento progresivo del riesgo con la edad. En los modelos complementarios, la edad analizada como variable continua mostró asociación significativa, con un HR de 1,041 por cada año adicional.

El sexo también mostró una asociación independiente relevante. Los hombres presentaron un HR ajustado de 2,407 respecto a las mujeres.

Entre los componentes del síndrome metabólico, todos mantuvieron asociación estadísticamente significativa con la aparición de evento cardiovascular, aunque con diferente magnitud. La HTA mostró el HR ajustado más elevado entre los componentes metabólicos (HR 1,583), seguida de la alteración del colesterol HDL (HR 1,420), la alteración del metabolismo glucídico (HR 1,372), la hipertrigliceridemia (HR 1,158) y la obesidad abdominal o criterio antropométrico equivalente (HR 1,124).

El tabaquismo también se comportó como factor independiente, con un HR ajustado de 1,093.

Respecto al índice MEDEA, se observaron diferencias estadísticamente significativas en el análisis global entre categorías ($p < 0,001$), pero únicamente el quintil MEDEA 5 presentó un HR ajustado elevado (HR 1,056) respecto a la categoría MEDEA 1 (referencia).

Asimismo, la residencia en áreas rurales se asoció de forma independiente con el desenlace, con un HR ajustado de 1,094.

La Figura 4 representa gráficamente los HR ajustados del modelo multivariante. En ella destaca una mayor magnitud de asociación para la edad y el sexo masculino respecto al resto de variables incluidas en el modelo.

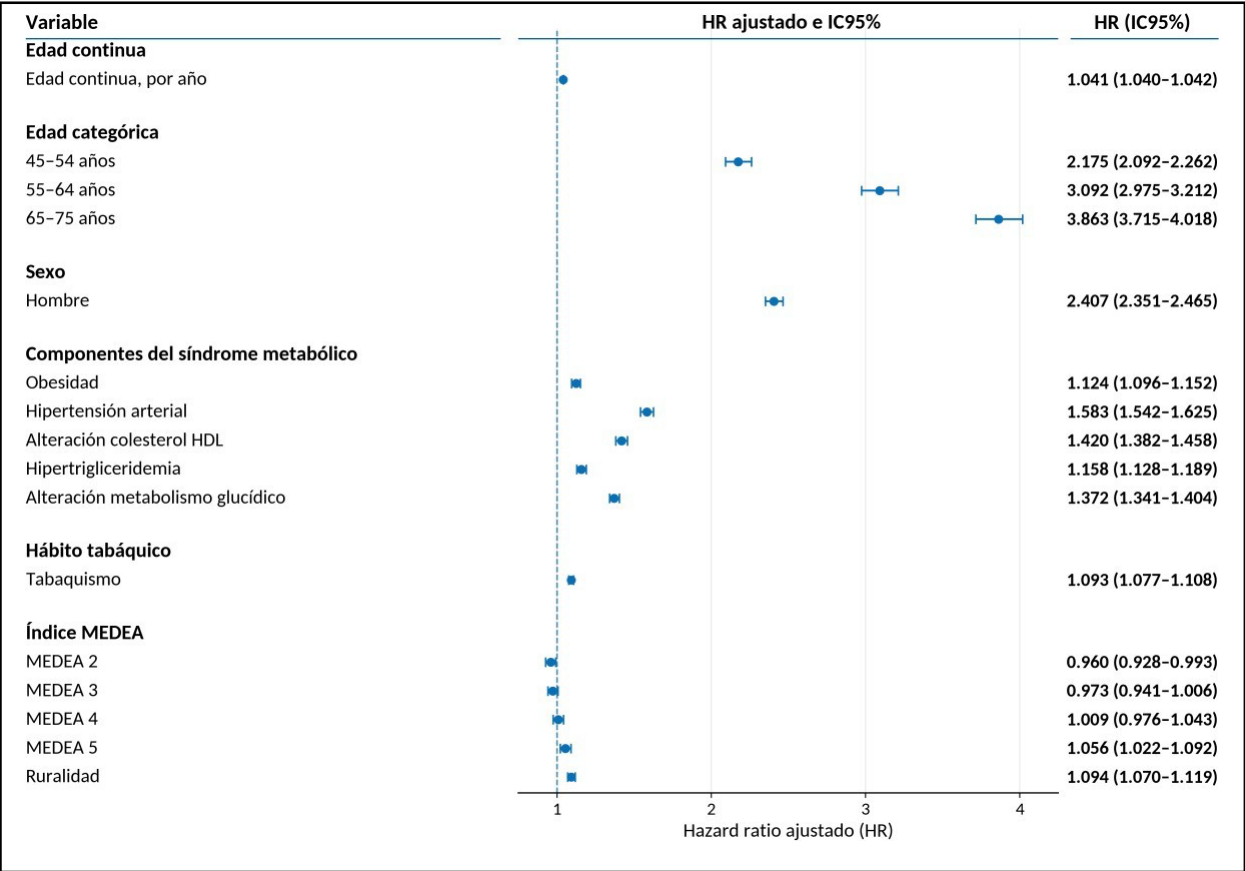


Figura 4. Forest plot del Hazard Ratio del análisis multivariante

DISCUSIÓN

En conjunto, los resultados del presente estudio muestran que el SM se asocia con una mayor incidencia de cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular y mortalidad por cualquier causa en población adulta atendida en atención primaria en Cataluña. No obstante, el hallazgo principal no es únicamente la existencia de esta asociación, sino la heterogeneidad del riesgo observada entre los distintos perfiles metabólicos.

En esta cohorte, la magnitud del riesgo varió según la edad, el sexo y la combinación específica de componentes metabólicos presentes. La HTA y la alteración del metabolismo glucídico mostraron las asociaciones más consistentes con los eventos cardiovasculares estudiados y la mortalidad por cualquier causa, mientras que la obesidad abdominal y los componentes lipídicos presentaron asociaciones menos uniformes.

Estos resultados sugieren que el valor pronóstico del SM depende más del fenotipo metabólico concreto que de la mera presencia del síndrome como categoría diagnóstica. Por tanto, el SM debe interpretarse fundamentalmente como un marcador clínico de agregación de riesgo cardiometabólico y no como una entidad pronóstica homogénea.

Asociación entre SM y riesgo cardiovascular

La asociación observada entre SM y mayor riesgo cardiovascular en este estudio es coherente con la literatura previa. El metaanálisis de Mottillo et al., que incluyó 87 estudios y más de 950.000 participantes, mostró que el SM se relaciona con mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, mortalidad cardiovascular, mortalidad global, infarto de miocardio e ictus [2]. Nuestros resultados son concordantes con estos hallazgos y aportan información procedente de un entorno asistencial de práctica clínica real basado en registros de atención primaria de Cataluña.

La utilización de datos procedentes de SIDIAP constituye un aspecto especialmente relevante porque la atención primaria representa el principal ámbito asistencial para la detección y seguimiento longitudinal de los factores cardiometabólicos que componen el SM. La identificación precoz de pacientes con agregación de obesidad abdominal, HTA, alteraciones glucémicas y dislipemia permite intervenir antes de la aparición de enfermedad cardiovascular clínicamente establecida.

Además, los resultados son concordantes con los hallazgos del Proyecto StreX, realizado en población catalana, también a partir de datos de SIDIAP, en el que se describieron fenotipos metabólicos caracterizados principalmente por HTA, alteración glucémica y dislipemia, sin que la obesidad constituyera un criterio predominante [8].

Aun así, el SM continúa siendo un constructo clínico discutido [5]. Su utilidad reside en resumir la coexistencia de factores de riesgo frecuentes, pero parte importante del pronóstico deriva de sus componentes individuales como demuestran estudios como el de Girman et al. [17]. Por ello, nuestros resultados se deben interpretar con cautela. El presente estudio no demuestra que el SM actúe como una entidad causal independiente, sino que la agrupación de factores cardiometabólicos identifica una población de mayor vulnerabilidad cardiovascular,

especialmente cuando están presentes HT y alteración glucémica.

Interpretación de los componentes metabólicos

El análisis por componentes mostró que la HTA y la alteración glucídica fueron los factores con asociaciones más consistentes con los eventos cardiovasculares y la mortalidad global. Por el contrario, la obesidad abdominal y los componentes lipídicos presentaron asociaciones menos uniformes, lo que sugiere que no todos los componentes del SM aportan el mismo “peso” pronóstico. Estos resultados deben interpretarse como asociaciones bivariantes que pueden estar influidas por la edad, el tratamiento farmacológico, la comorbilidad, el grado de control de los factores de riesgo o diferencias en el registro clínico, teniendo en cuenta que se comparan los desenlaces en pacientes con diferentes componentes del síndrome metabólico entre sí.

La HTA fue el componente con mayor asociación independiente con el riesgo cardiovascular, especialmente en relación con la enfermedad cerebrovascular. Este hallazgo es coherente tanto con la fisiopatología del daño vascular asociado a la presión arterial elevada como con la evidencia epidemiológica clásica. El *Framingham Stroke Risk Profile* identificó la presión arterial como uno de los principales determinantes del riesgo de ictus, junto con edad, diabetes, tabaquismo y enfermedad cardiovascular previa [18]. La concordancia entre nuestros resultados y esta evidencia refuerza la importancia del control tensional como objetivo prioritario preventivo en pacientes con SM [19].

La alteración del metabolismo glucídico mostró también una asociación amplia y consistente con cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular y mortalidad por cualquier causa. Este patrón sugiere que la alteración glucémica identifica un subgrupo de pacientes con mayor carga cardiometabólica, relacionada con inflamación crónica, disfunción endotelial, aterosclerosis acelerada y peor pronóstico global [2,4]. No obstante, dada la naturaleza observacional del estudio, los resultados deben interpretarse en términos de asociación pronóstica y no de causalidad directa.

La relevancia de la alteración glucémica también puede entenderse por su interacción con otros componentes, como el metabolismo lipídico. El *Hoorn Study* mostró que, en personas con metabolismo glucémico alterado, la combinación de triglicéridos elevados y colesterol no HDL elevado se asociaba con un mayor riesgo cardiovascular [4]. Estos hallazgos apoyan la idea de que el impacto pronóstico de los componentes lipídicos depende, en parte, del contexto metabólico global en el que se presentan. Así, en pacientes con alteración glucémica, la dislipemia aterogénica puede tener una expresión pronóstica más relevante [4].

Los componentes lipídicos mostraron asociaciones menos homogéneas que la HTA y la alteración glucémica. Aunque el colesterol HDL bajo y la hipertrigliceridemia se asociaron con cardiopatía isquémica, su relación con ictus y mortalidad global fue menos consistente. Esta heterogeneidad puede deberse a diversos factores, entre ellos el uso de tratamiento hipolipemiente, las diferencias en el control terapéutico y a cambios temporales en la evolución de las variables lipídicas durante el seguimiento. En cualquier caso, estos resultados no deben interpretarse como ausencia de relevancia clínica de los lípidos, ya que su impacto podría estar parcialmente infraestimado o modificado por el tratamiento y la coexistencia de otros factores de riesgo. En este sentido, estudios previos han mostrado el papel aterogénico del colesterol

HDL bajo, los triglicéridos elevados y el colesterol remanente, especialmente en relación con enfermedad coronaria [6,19,20]. Asimismo, Varbo et al. describieron una asociación entre triglicéridos no basales y mayor riesgo de ictus isquémico, lo que refuerza la importancia del componente lipídico residual en estos eventos cardiovasculares [7].

La obesidad abdominal (o el criterio antropométrico equivalente utilizado cuando no se disponía de perímetro abdominal) fue el componente de interpretación más compleja. Su asociación fue menos uniforme, con menor incidencia de cardiopatía isquémica, ausencia de asociación significativa con enfermedad cerebrovascular y una asociación positiva de pequeña magnitud con mortalidad por cualquier causa. Esta aparente paradoja probablemente se explica, al menos en parte, por limitaciones metodológicas derivadas de la utilización del IMC como criterio alternativo al perímetro abdominal. El IMC no refleja adecuadamente la adiposidad visceral ni la composición corporal con una distribución central de la grasa, factores más directamente relacionados con resistencia a la insulina, inflamación y riesgo cardiometabólico [21].

Además, estudios previos realizados en población catalana, como el Proyecto StreX, sugieren que determinados fenotipos de SM de alto riesgo pueden desarrollarse incluso sin obesidad como componente predominante [8]. En conjunto, estos resultados sugieren que, al menos en nuestro entorno, el riesgo asociado a la obesidad probablemente depende de su interacción con otros componentes metabólicos y de la forma en que esta se define y registra clínicamente. También debe considerarse la posible influencia de la edad, la comorbilidad y los cambios ponderales asociados a enfermedad previa, factores que pueden dificultar la interpretación clínica del IMC como indicador de obesidad abdominal y de riesgo cardiometabólico [1,21].

Sexo y desigualdades socioeconómicas

El análisis multivariante mostró que el sexo masculino se asoció de forma independiente con mayor riesgo cardiovascular. Este hallazgo es coherente con la evidencia epidemiológica previa y probablemente refleja la interacción de múltiples factores biológicos, conductuales y clínicos, entre ellos una mayor carga acumulada de enfermedad coronaria, diferencias en la exposición histórica a factores de riesgo cardiovascular y distintos perfiles cardiometabólicos entre hombres y mujeres. Sin embargo, el presente estudio no permite determinar hasta qué punto estas diferencias pueden ser resultado de desigualdades asistenciales (síndrome de Yentl), ya que no se analizaron variables relacionadas con tiempos en el proceso diagnóstico, la intensidad terapéutica, la adherencia al tratamiento ni el cumplimiento de indicadores de calidad asistencial.

La literatura previa muestra que las desigualdades por sexo en enfermedad cardiovascular, tanto en el abordaje como en el pronóstico, son complejas y no deben interpretarse de forma simplista. Sambola et al. observaron en España que las mujeres con IAMCEST recibían menos reperfusión y presentaban mayor mortalidad hospitalaria [11]. Wilkinson et al. describieron menor cumplimiento de indicadores de calidad en mujeres con infarto agudo de miocardio [12]. Berger et al. también mostraron que las diferencias de mortalidad tras síndromes coronarios agudos dependen del tipo de síndrome y de la gravedad clínica, lo que indica que el sexo puede actuar como marcador de perfiles clínicos distintos y no como determinante aislado [13].

En este contexto, el llamado “*síndrome de Yentl*” puede mencionarse como hipótesis

interpretativa general, pero no como explicación directa de nuestros hallazgos [10]. Nuestros resultados únicamente permiten afirmar que el sexo se asoció de forma independiente con el riesgo cardiovascular y la mortalidad global, sin poder establecer los mecanismos concretos responsables de esta asociación. Por ello, la interpretación más prudente es considerar que el sexo actuó como un modulador del riesgo cardiovascular a través de una combinación de factores biológicos, exposiciones acumuladas, patrones de comorbilidad y posibles diferencias asistenciales descritas por otros estudios, pero no demostradas en este análisis.

Respecto al contexto socioeconómico, el índice MEDEA mostró asociaciones independientes de magnitud inferior que las observadas para los factores clínicos clásicos. Los sujetos pertenecientes a áreas rurales y de mayor privación presentaron un perfil más desfavorable y mayor riesgo cardiovascular, aunque el efecto observado fue claramente inferior al asociado a la edad, el sexo o los principales componentes metabólicos. Este hallazgo es coherente con estudios previos realizados en Cataluña, en los que la privación socioeconómica se ha relacionado con peor perfil de riesgo cardiovascular y mayor mortalidad, especialmente en áreas urbanas [15,16]. Asimismo, Langenberg et al. han descrito una asociación entre nivel socioeconómico (educación y clase social) y riesgo de SM, reforzando la importancia de los determinantes sociales en la aparición y evolución del riesgo cardiometabólico [9]. El tabaquismo también mantuvo significación estadística en el modelo, aunque su magnitud fue menor que la observada para la edad, el sexo o los principales componentes metabólicos; este resultado debe interpretarse teniendo en cuenta la posible infraestimación derivada de clasificar como no fumadores a los sujetos sin registro específico de esta variable.

La interpretación del índice MEDEA debe ser, no obstante, proporcional a la magnitud de los resultados observados. La privación socioeconómica no parece desplazar la relevancia de los principales determinantes clínicos del riesgo cardiovascular, pero sí permite identificar gradientes de vulnerabilidad, potencialmente relevantes desde una perspectiva poblacional y de salud pública cuando afectan a grandes grupos poblacionales. Elementos como la exposición diferencial a estilos de vida no saludables y factores de riesgo, las barreras de acceso efectivo a medidas preventivas, la adherencia terapéutica o las diferencias en continuidad asistencial podrían explicar algunas de las desigualdades observadas. En este sentido, el índice MEDEA aporta información adicional al modelo, aunque su efecto es más discreto que el observado para los factores clínicos y demográficos. La representación gráfica del modelo permite visualizar que el efecto de los componentes del SM persiste tras el ajuste, pero con una magnitud inferior a la observada para la edad y el sexo; asimismo, el índice MEDEA y la ruralidad muestran asociaciones de menor magnitud, aunque relevantes desde una perspectiva poblacional.

Implicaciones clínicas y de salud pública

Los resultados del presente estudio apoyan la necesidad de una valoración individualizada del paciente con SM. La mera presencia del SM probablemente aporta menos información pronóstica que la combinación específica de componentes presentes y el contexto clínico global del paciente. En este sentido, nuestros hallazgos sugieren que determinados fenotipos metabólicos, especialmente aquellos caracterizados por HTA y alteración glucídica, identifican subgrupos con mayor riesgo cardiovascular y mortalidad, y deberían considerarse prioritarios a la hora de aplicar estrategias intensivas de prevención cardiovascular, especialmente cuando coexisten con otros factores de riesgo, como la dislipemia o el tabaquismo. En conjunto, los

resultados del análisis multivariante confirman que el pronóstico de los pacientes no depende únicamente de cumplir criterios de síndrome metabólico, sino de la combinación entre edad, sexo, componentes metabólicos específicos, tabaquismo e índice MEDEA. Además, una vez ajustado el modelo, todos los componentes aportaron información pronóstica independiente, aunque la hipertensión, el colesterol HDL alterado y la diabetes mellitus concentraron el mayor peso relativo.

Desde una perspectiva clínica de atención primaria, los resultados de este estudio refuerzan la importancia de priorizar el control intensivo de los factores de riesgo con mayor importancia pronóstica. El adecuado control de la presión arterial, la glucemia, el perfil lipídico y el manejo integral del riesgo cardiovascular continúan siendo elementos centrales de la prevención cardiovascular. Esta aproximación es coherente con las guías ATP-III, IDF y ACC/AHA, que entienden el SM como un estado de riesgo aumentado que requiere intervención sobre el estilo de vida y control global de los factores de riesgo cardiovascular [14,21,22].

Asimismo, los resultados apoyan una aproximación más fenotípica del SM. Dos pacientes pueden cumplir criterios diagnósticos del síndrome y, sin embargo, presentar perfiles de riesgo diferentes según predominen HTA, alteración glucémica, dislipemia u obesidad abdominal, o combinaciones específicas. Esta interpretación es coherente con estudios previos que muestran que determinadas combinaciones metabólicas concentran un riesgo cardiovascular especialmente elevado [4,5]. La principal idea clínica es que no basta con contar cuántos criterios de SM cumple un paciente: el tipo de criterio presente también importa, ya que puede orientar hacia un perfil de riesgo más coronario, más cerebrovascular o más relacionado con mortalidad por cualquier causa.

En este contexto, la atención primaria constituye un entorno especialmente adecuado para la identificación y seguimiento longitudinal de pacientes con riesgo cardiometabólico elevado. La accesibilidad, longitudinalidad y continuidad asistencial permiten detectar precozmente cambios en los factores metabólicos y actuar antes de la aparición de enfermedad cardiovascular clínicamente manifiesta.

Los hallazgos respaldan la implementación de estrategias preventivas dirigidas tanto a factores individuales como a determinantes sociales del riesgo cardiometabólico. La valoración del riesgo cardiovascular a partir de los factores clínicos clásicos debería incorporar información relacionada con el contexto social y territorial. Aunque en este estudio el efecto del índice MEDEA y la ruralidad fue inferior al observado por otras variables, éstas aportaron información adicional útil para identificar grupos poblacionales con mayor vulnerabilidad.

Desde una perspectiva de salud pública la prevención del SM no puede limitarse únicamente al abordaje farmacológico, sino que debe integrar intervenciones sostenidas sobre estilos de vida, alimentación, actividad física, tabaquismo, y accesibilidad a recursos preventivos y continuidad asistencial en entornos con mayor vulnerabilidad.

Fortalezas y limitaciones

Nuestro estudio presenta diversas fortalezas y algunas limitaciones que deben considerarse para una interpretación adecuada de los hallazgos.

La principal fortaleza es su gran tamaño muestral y su carácter poblacional, basado en registros clínicos de atención primaria con seguimiento longitudinal. La utilización de SIDIAP permitió analizar datos de práctica clínica real en una población amplia, con elevada representatividad territorial y amplia cobertura del territorio catalán. Esta base de datos poblacional de gran escala proporciona un marco especialmente adecuado para analizar asociaciones entre factores de riesgo metabólico, eventos cardiovasculares y mortalidad, ya que integra información sociodemográfica, diagnósticos, variables clínicas, estilos de vida, pruebas de laboratorio, tratamientos y datos asistenciales registrados de forma longitudinal [23].

Además, la validez y representatividad de SIDIAP como fuente para investigación epidemiológica ha sido evaluada previamente. García-Gil et al. demostraron una adecuada calidad del registro clínico, coherencia interna de las variables clínicas y una elevada representatividad respecto de la población catalana en términos de distribución geográfica, edad y sexo [23]. Estos resultados avalan su uso en estudios observacionales, especialmente en el ámbito cardiovascular, aunque no eliminan por completo las limitaciones inherentes al uso de registros clínicos.

El presente estudio pone de manifiesto el valor de las grandes bases de datos poblacionales de atención primaria, para analizar el comportamiento del riesgo cardiovascular en condiciones de práctica clínica habitual. Este tipo de registros permite estudiar poblaciones amplias y heterogéneas, identificar fenotipos de riesgo y evaluar desigualdades clínicas y sociales con una perspectiva poblacional difícilmente alcanzable mediante otros diseños.

Entre las limitaciones, destaca el diseño observacional retrospectivo, que impide establecer causalidad. Las asociaciones encontradas deben interpretarse como relaciones pronósticas y no como efectos causales directos. Asimismo, el uso de registros clínicos puede implicar infraregistro, variabilidad en la codificación y diferencias en la intensidad del seguimiento. En algunos casos, la falta de información sobre eventos previos pudo actuar como fuente de confusión. Concretamente, los individuos sin registro de hábito tabáquico fueron categorizados como no fumadores, lo que podría haber infraestimado el riesgo atribuible al tabaquismo si existió información incompleta en la historia clínica. Adicionalmente, la ausencia de información sobre mortalidad específica limita también la interpretación de los mecanismos que explican la mortalidad total.

Otra limitación relevante es la definición del criterio de obesidad. En ausencia de perímetro abdominal, se utilizó el IMC como aproximación. Sin embargo, el perímetro abdominal refleja mejor la adiposidad central y visceral, directamente relacionada con el riesgo cardiometabólico [17]. Por tanto, el uso del IMC pudo reducir la precisión en la caracterización de la obesidad abdominal y limitar la asociación observada para este componente.

También debe considerarse que el diagnóstico de SM y la clasificación fenotípica se realizaron a partir de la situación basal, sin incorporar posibles cambios en el perfil metabólico durante el seguimiento. Algunos pacientes pudieron mejorar o empeorar sus valores, iniciar tratamientos o modificar sus hábitos de vida. Del mismo modo, los cambios terapéuticos durante el seguimiento, especialmente en fármacos antihipertensivos, antidiabéticos e hipolipemiantes, no pudieron analizarse de forma dinámica.

Por último, como en todo estudio observacional, no puede descartarse confusión residual por variables no medidas o incompletas, como dieta, actividad física, adherencia terapéutica, fragilidad, apoyo social o calidad del control clínico.

CONCLUSIÓN

En conclusión, el SM se asoció con mayor riesgo cardiovascular y mayor mortalidad por todas las causas en población adulta atendida en atención primaria en Cataluña. El riesgo atribuible a la presencia del SM no fue homogéneo y varió en función del fenotipo metabólico específico de cada paciente. La HTA y la alteración glucídica mostraron las asociaciones pronósticas más consistentes, mientras que los factores socioeconómicos aportaron información adicional, aunque de menor magnitud. Estos hallazgos apoyan una aproximación individualizada de la prevención cardiovascular, basada en la combinación de componentes metabólicos de mayor impacto, y adaptada al contexto clínico y social del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Salas-Salvadó J, Rubio MA, Barbany M, Moreno B; Grupo Colaborativo de la SEEDO. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica [SEEDO 2007 Consensus for the evaluation of overweight and obesity and the establishment of therapeutic intervention criteria]. *Med Clin (Barc)*. 2007;128(5):184-196; quiz 1 p following 200. doi:10.1016/S0025-7753(07)72531-9.
2. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(14):1113-1132. doi:10.1016/j.jacc.2010.05.034.
3. Voeks JH, McClure LA, Go RC, Prineas RJ, Cushman M, Kissela BM, et al. Regional differences in diabetes as a possible contributor to the geographic disparity in stroke mortality: the REasons for Geographic And Racial Differences in Stroke Study. *Stroke*. 2008;39(6):1675-1680. doi:10.1161/STROKEAHA.107.507053.
4. Bos G, Dekker JM, Nijpels G, de Vegt F, Diamant M, Stehouwer CDA, et al. A combination of high concentrations of serum triglyceride and non-high-density-lipoprotein-cholesterol is a risk factor for cardiovascular disease in subjects with abnormal glucose metabolism: the Hoorn Study. *Diabetologia*. 2003;46(7):910-916. doi:10.1007/s00125-003-1141-5.
5. Moebus S, Hanisch JU, Aidelburger P, Bramlage P, Wasem J, Jöckel KH. Impact of 4 different definitions used for the assessment of the prevalence of the metabolic syndrome in primary healthcare: the German Metabolic and Cardiovascular Risk Project. *Cardiovasc Diabetol*. 2007;6:22. doi:10.1186/1475-2840-6-22.
6. Varbo A, Freiberg JJ, Nordestgaard BG. Remnant cholesterol and myocardial infarction in normal weight, overweight, and obese individuals from the Copenhagen General Population Study. *Clin Chem*. 2018;64(1):219-230. doi:10.1373/clinchem.2017.279463.
7. Varbo A, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A, Schnohr P, Jensen GB, Benn M. Nonfasting triglycerides, cholesterol, and ischemic stroke in the general population. *Ann Neurol*. 2011;69(4):628-634. doi:10.1002/ana.22384.
8. Langenberg C, Kuh D, Wadsworth MEJ, Brunner E, Hardy R. Social circumstances and education: life course origins of social inequalities in metabolic risk in a prospective national birth cohort. *Am J Public Health*. 2006;96(12):2216-2221. doi:10.2105/AJPH.2004.049429.
9. Healy B. The Yentl syndrome. *N Engl J Med*. 1991;325(4):274-276.

doi:10.1056/NEJM199107253250408.

10. Sambola A, Elola FJ, Ferreiro JL, Murga N, Rodríguez-Padial L, Fernández C, et al. Impact of sex differences and network systems on the in-hospital mortality of patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Rev Esp Cardiol.* 2021;74(11):927-934. doi:10.1016/j.rec.2020.08.001.

11. Wilkinson C, Bebb O, Dondo TB, Munyombwe T, Casadei B, Clarke S, et al. Sex differences in quality indicator attainment for myocardial infarction: a nationwide cohort study. *Heart.* 2019;105(7):516-523. doi:10.1136/heartjnl-2018-313959.

12. Berger JS, Elliott L, Gallup D, Roe M, Granger CB, Armstrong PW, et al. Sex differences in mortality following acute coronary syndromes. *JAMA.* 2009;302(8):874-882. doi:10.1001/jama.2009.1227.

13. Ortega Y, Aragonès E, Piñol JL, Basora J, Araújo Á, Cabré JJ. Impacte de l'estrès en la síndrome metabòlica. Cinc anys de seguiment del Projecte StreX [Internet]. *Butlletí.* 2017;35(3):2. Disponible en: https://gestor.camfic.cat/uploads/ITEM_8585_ART_777.pdf

14. Rubio MA, Moreno C, Cabrerizo L. Guías para el tratamiento de las dislipemias en el adulto: Adult Treatment Panel III. *Endocrinol Nutr.* 2004;51(5):254-265. doi:10.1016/S1575-0922(04)74614-8.

15. Domínguez-Berjón MF, Borrell C, Cano-Serral G, Esnaola S, Nolasco A, Pasarín MI, et al. Construcción de un índice de privación a partir de datos censales en grandes ciudades españolas: Proyecto MEDEA. *Gac Sanit.* 2008;22(3):179-187. doi:10.1157/13123961.

16. Caro-Mendivelso J, Elorza-Ricart JM, Hermosilla E, Méndez-Boo L, García-Gil M, Prieto-Alhambra D, et al. Associations between socioeconomic index and mortality in rural and urban small geographic areas of Catalonia, Spain: ecological study. *J Epidemiol Res.* 2016;2(1):80-86. doi:10.5430/jer.v2n1p80.

17. Girman CJ, Rhodes T, Mercuri M, Pyörälä K, Kjekshus J, Pedersen TR, et al. The metabolic syndrome and risk of major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study and the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *Am J Cardiol.* 2004;93(2):136-141. doi:10.1016/j.amjcard.2003.09.028.

18. Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. *Stroke.* 1991;22(3):312-318. doi:10.1161/01.STR.22.3.312.

19. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, Brouwers S, Canavan MD, Ceconi C, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J.*

2024;45(38):3912-4018. doi:10.1093/eurheartj/ehae178.

20. Varbo A, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Jørgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG. Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(4):427-436. doi:10.1016/j.jacc.2012.08.1026.

21. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome: a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med*. 2006;23(5):469-480. doi:10.1111/j.1464-5491.2006.01858.x.

22. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: executive summary. *Circulation*. 2019;139(25):e1082-e1143. doi:10.1161/CIR.0000000000000625.

23. García-Gil M del M, Hermosilla E, Prieto-Alhambra D, Fina F, Rosell M, Ramos R, et al. Construction and validation of a scoring system for the selection of high-quality data in a Spanish population primary care database (SIDIAP). *Inform Prim Care*. 2011;19(3):135-145. doi:10.14236/jhi.v19i3.806.

ANEXOS

*Anexo 1 – Dictamen del Comité de Ética de Investigación del Institut de Investigació en Atenció Primària-
IDIAP Jordi Gol (número de registro 19/034-P)*



INFORME DEL COMITÈ ÈTIC D'INVESTIGACIÓ CLÍNICA

Rosa Morros Pedrós, Presidenta del Comitè Ètic d'Investigació Clínica de l'IDIAP Jordi Gol.

CERTIFICA:

Que aquest Comitè en la reunió del dia 27/03/2019, ha avaluat el projecte ***Evolució a 10 anys de l'aparició d'esdeveniments cardiovascular en una cohort afecta de síndrome metabòlica i del risc addicional associat a la presència de depressió/ansietat Projecte StreX10: Deu anys de seguiment*** amb el codi **19/034-P** presentat per l'investigador/a **Yolanda Ortega Vila**.

Considera que respecta els requisits ètics de confidencialitat i de bona pràctica clínica vigents.

Barcelona, a 08/05/2019