

Colesterol HDL y enfermedad cardiovascular en mujeres hipertensas de España. Estudio RIMHA

Antonio Coca^a, Luis Cea-Calvo^b, José V. Lozano^c, Verónica Inaraja^b, Cristina Fernández-Pérez^d, Jorge Navarro^e, Álvaro Bonet^e y Josep Redón^f, en representación del grupo de los investigadores del estudio RIMHA

^aUnidad de Hipertensión Arterial. Servicio de Medicina Interna General. Instituto de Medicina y Dermatología. Hospital Clínic (IDIBAPS). Universidad de Barcelona. Barcelona. España.

^bDepartamento de Investigación Clínica. Merck Sharp & Dohme de España. Madrid. España.

^cCentro de Salud Serrera 2. Valencia. España.

^dUnidad de Apoyo a la Investigación. Hospital Clínico Universitario San Carlos. Universidad Complutense de Madrid. Madrid. España.

^eCentro de Salud Salvador Pau. Valencia. España.

^fUnidad de Hipertensión Arterial. Hospital Clínico Universitario. Universidad de Valencia. Valencia. España.

Introducción y objetivos. Evaluar la prevalencia de concentración baja de colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (cHDL), los factores asociados y la relación con la enfermedad cardiovascular (ECV), en 11.042 mujeres hipertensas de 55 o más años de edad.

Métodos. Análisis del estudio transversal RIMHA. Se recogieron datos demográficos, bioquímicos, y clínicos. Se analizó la relación entre cHDL bajo (< 46 mg/dl) y ECV, y entre concentración de cHDL (quintiles) y ECV mediante modelos multivariantes de regresión logística.

Resultados. La prevalencia de cHDL bajo fue del 24,3% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 23,5-25,1), y fue mayor en mujeres diabéticas o con ECV. El cHDL bajo se asoció a exceso de peso, tabaquismo, diabetes y ECV, e inversamente con la edad. La prevalencia de ECV fue mayor en mujeres con cHDL bajo (el 24,7 frente al 18,4% con cHDL normal; $p < 0,001$). Se observó una asociación independiente entre cHDL bajo y ECV tras ajustar por otros factores de riesgo (*odds ratio* [OR] = 1,42; IC del 95%, 1,26-1,60; $p < 0,001$) y por la lesión asintomática de órgano diana (OR = 1,31; IC del 95%, 1,15-1,49; $p < 0,001$). Del mismo modo, se observó una asociación independiente e inversa entre la concentración de cHDL (quintiles) y la presencia de ECV, en especial para concentraciones de cHDL < 58 mg/dl.

Conclusiones. En esta muestra de mujeres hipertensas de 55 años o más, una de cada 4 tenía cHDL bajo, y esto se relacionó independientemente con la presencia de ECV. Además, encontramos una asociación inversa

entre la concentración de cHDL y la prevalencia de ECV también en cifras de cHDL consideradas normales.

Palabras clave: Mujer. Colesterol de las lipoproteínas de alta densidad. Prevalencia. Enfermedad cardiovascular. Estudios transversales.

High-Density Lipoprotein Cholesterol and Cardiovascular Disease in Spanish Hypertensive Women. The RIMHA Study

Introduction and objectives. To determine the prevalence of a low high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) concentration in 11,042 hypertensive Spanish women aged ≥ 55 years, to identify factors associated with a low concentration, and to evaluate its relationship with cardiovascular disease (CVD).

Methods. Analysis of RIMHA cross-sectional study findings. Data on demographic, biochemical and clinical variables were obtained. Relationships between a low HDL-C concentration (<46 mg/dL) and CVD and between the HDL-C concentration (in quintiles) and CVD were studied by multivariate logistic regression modeling.

Results. The prevalence of a low HDL-C concentration was 24.3% (95% confidence interval [CI], 23.5–25.1%), and was higher in women with diabetes or CVD. A low HDL-C concentration was independently associated with excess weight, smoking, diabetes and the presence of CVD, and inversely with age. The prevalence of CVD was higher in women with a low HDL-C concentration (24.7% vs. 18.4% in those with a normal concentration; $P < .001$). There was an independent association between a low HDL-C concentration and CVD after adjustment for other risk factors (*odds ratio* [OR]=1.42; 95% CI, 1.26–1.60; $P < .001$) and with silent target organ damage (OR=1.31; 95% CI, 1.15–1.49; $P < .001$). Similarly, there was an independent inverse association between the HDL-C concentration (in quintiles) and the prevalence of CVD, particularly for HDL-C concentrations <58 mg/dL.

Conclusions. One in four hypertensive women aged ≥ 55 years had a low HDL-C concentration, which was independently associated with the presence of CVD.

El presente estudio fue financiado con una ayuda a la investigación por Merck Sharp & Dohme de España. Dos de los autores (Luis Cea-Calvo y Verónica Inaraja) trabajan a tiempo completo en el departamento de Investigación Clínica de Merck Sharp & Dohme de España.

Correspondencia: Prof. A. Coca.
Unidad de Hipertensión Arterial. Hospital Clínic.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.
Correo electrónico: acoca@clinic.ub.es

Recibido el 7 de octubre de 2008.

Aceptado para su publicación el 26 de mayo de 2009.

Moreover, there was an inverse association between the HDL-C concentration and the prevalence of CVD, even at normal HDL-C concentrations.

Key words: *Women. High-density lipoprotein cholesterol. Prevalence. Cardiovascular disease. Cross-sectional studies.*

Full English text available from: www.revespcardiol.org

ABREVIATURAS

cHDL: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad.

cLDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad.

ECV: enfermedad cardiovascular.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la primera causa de muerte en mujeres de edad avanzada en las sociedades desarrolladas, y se espera que el número de muertes aumente un 30% desde los años noventa al año 2020¹. La cardiopatía isquémica se hace más frecuente tras la menopausia, lo que podría estar en relación, en parte, con los cambios metabólicos que ésta produce: en concreto, elevaciones del colesterol total, colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y triglicéridos, y descensos del colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (cHDL), que pueden contribuir al aumento del riesgo cardiovascular de las mujeres a partir de la sexta década de vida^{2,3}.

Desde hace años se sabe que las concentraciones bajas de cHDL conllevan un incremento del riesgo de desarrollar ECV, especialmente enfermedad coronaria^{4,5}. Este incremento del riesgo se mantiene en pacientes tratados con estatinas⁶, incluso cuando se consiguen concentraciones muy bajas de cLDL⁷. Así, la concentración baja de cHDL puede ser un condicionante del riesgo cardiovascular que persiste, al menos en determinados pacientes, a pesar del tratamiento con estatinas. Además, el cHDL parece tener un impacto mayor en la mujer. En el estudio de Framingham, el riesgo de desarrollar infarto de miocardio asociado al cHDL bajo fue muy superior en la mujer respecto al varón⁸, y en 4 estudios americanos el aumento del cHDL produjo un beneficio cardiovascular mayor en la mujer que en el varón⁹.

Hay pocas series en España que hayan analizado la prevalencia de cHDL bajo en mujeres españolas y la asociación transversal entre el cHDL y la ECV. El objetivo de este trabajo fue valorar la prevalencia de cHDL bajo y la asociación entre la concentración de

cHDL y la prevalencia de ECV en una amplia población de mujeres hipertensas de edad ≥ 55 años incluida en el estudio RIMHA (Riesgo de Ictus en las Mujeres con Hipertensión Arterial)¹⁰.

MÉTODOS

El presente trabajo es un análisis del estudio RIMHA, estudio epidemiológico transversal y multicéntrico, realizado en centros de atención primaria de España¹⁰. El estudio fue aprobado por un Comité Ético de Investigación Clínica independiente y los datos fueron recogidos entre junio y diciembre de 2004. Cada investigador recogió información de las primeras 8 mujeres hipertensas no seleccionadas que acudieron a su consulta, tras ser informadas y aceptar mediante firma de consentimiento.

El objetivo primario fue estimar el riesgo de ictus en esta población, y los resultados han sido publicados previamente¹⁰. Entre los objetivos secundarios se encontraba la valoración de otros factores de riesgo cardiovascular. Se incluyó a mujeres hipertensas de más de 6 meses de evolución (según el diagnóstico de la historia clínica) y de edad ≥ 55 años. Se excluyó a las pacientes que no dieron su consentimiento o presentaban alguna enfermedad o situación psíquica que desaconsejase su participación. Se obtuvieron datos demográficos, antropométricos, factores de riesgo y enfermedades cardiovasculares.

La presión arterial se obtuvo mediante un aparato automático modelo OMRON® M5 siguiendo las recomendaciones entonces vigentes¹¹. A todos los pacientes se les realizó un electrocardiograma. Se consideró que había hipertrofia ventricular izquierda cuando se cumplía el criterio de voltaje de Cornell para mujeres¹². Se consideró que una mujer era diabética si este diagnóstico constaba en la historia clínica o su glucemia basal en ayunas era superior a 125 mg/dl.

Los datos bioquímicos se obtuvieron a partir de una analítica realizada en los 6 meses previos a la recogida de datos. Se requirió de analítica si ésta no se había realizado o si se había introducido con anterioridad algún tratamiento que pudiese modificar la bioquímica. Se calculó el filtrado glomerular mediante la fórmula MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) abreviada¹³.

La determinación de los lípidos se realizó en el laboratorio habitual de cada consulta (no centralizado). En general, el colesterol total y los triglicéridos se miden por métodos enzimáticos; el cHDL, mediante un método directo enzimático *in vitro*, y el cLDL es calculado mediante la ecuación de Friedewald. Para definir cHDL bajo, utilizamos una concentración < 46 mg/dl, concentración que la Guía Europea de Prevención Cardiovascular define como marcador de riesgo cardiovascular aumentado en las mujeres¹⁴.

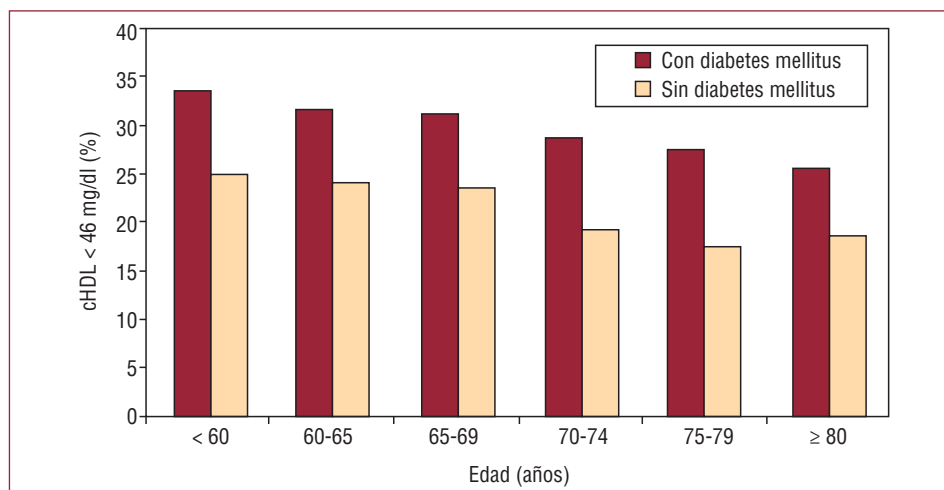


Fig. 1. Porcentaje de mujeres hipertensas con colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (cHDL) < 46 mg/dl estratificadas por edad y presencia o no de diabetes mellitus.

Análisis estadístico

El cálculo del tamaño muestral se hizo en función del objetivo primario del estudio¹⁰. De acuerdo con la probabilidad de riesgo de ictus esperada según el estudio de Framingham, con un intervalo de confianza del 95% y un error de muestreo máximo del 0,41%, se estimó una muestra de 9.200 mujeres¹⁰.

Las variables cualitativas se presentan con su distribución de frecuencias. Las variables cuantitativas se resumen en su media y desviación estándar (DE). Para la comparación de medias de los grupos, se utilizó la prueba de la t de Student para grupos independientes, mientras que para la asociación entre variables categóricas se utilizó el test de la χ^2 o prueba exacta de Fisher. La variable cHDL fue manejada como binaria (cHDL «normal» o «bajo») para realizar la comparación entre los dos grupos, y posteriormente en quintiles según la concentración de cHDL.

Se evaluaron las variables asociadas al cHDL bajo mediante un modelo multivariable de regresión logística en el que se incluyeron variables demográficas, metabólicas y la ECV. En otros dos modelos, se estudió la asociación entre cHDL bajo y ECV, en estos últimos la ECV fue la variable dependiente, y se introdujo la variable cHDL de forma binaria (cHDL «normal» o «bajo») y, alternativamente, como quintiles de cHDL. Las variables de ajuste seleccionadas fueron aquellas que pueden condicionar la presencia de ECV y las estatinas. Estos modelos también se repitieron tomando como variable dependiente la presencia de enfermedad cardíaca (excluida la enfermedad cerebrovascular). Se presentan las *odds ratio* (OR) con sus intervalos de confianza (IC) del 95%. En todos los contrastes se rechazó la hipótesis nula cuando el error alfa fue inferior a 0,05. Para el procesamiento de los datos se utilizó el paquete estadístico SPSS 13.0.

RESULTADOS

Características de la población

En total, 11.042 mujeres (el 85,8% de la muestra total) tuvieron un perfil de lípidos completo (media de edad, 67,9 años; el 20% con ECV establecida) (tabla 1). No encontramos diferencias significativas entre las mujeres incluidas y las excluidas del análisis.

Concentración de cHDL y prevalencia de cHDL bajo

La media $\pm$ DE de la concentración del cHDL fue $55,9 \pm 14,6$ mg/dl, y fue menor en las mujeres diabéticas ($53,5 \pm 14,7$ frente a $56,9 \pm 14,5$ mg/dl en no diabéticas; $p < 0,001$) con ECV previa ($54,3 \pm 15,7$ frente a $56,3 \pm 14,3$ mg/dl en mujeres sin ECV; $p < 0,001$) o en mujeres tratadas con estatinas ($55,2 \pm 15$ frente a $56,5 \pm 14,5$ mg/dl en las no tratadas; $p < 0,001$).

La prevalencia de cHDL bajo (< 46 mg/dl) fue del 24,3% (IC del 95%, 23,5-25,1). La prevalencia fue mayor en mujeres diabéticas frente a las no diabéticas (el 29,9 frente al 21,9%; $p < 0,001$), en las mujeres con ECV (el 30,1 frente al 22,8% en mujeres sin ECV; $p < 0,001$) y en las mujeres tratadas con estatinas frente a las no tratadas (el 26,9 frente al 22,2%; $p < 0,001$). Para un punto de corte < 50 mg/dl, la prevalencia fue el 36% (IC del 95%, 35,1-36,9).

La prevalencia fue más elevada en el intervalo de edad de 55-69 años (el 26,9, el 26,2 y el 25,8%, respectivamente, en las mujeres menores de 60 años, de 60-64 años y de 65-69 años), y menor en las mujeres de mayor edad (el 22,5, el 20,9 y el 20,6%, respectivamente, en las mujeres de 70-74 años, 75-79 años y de 80 o más años; χ^2 de tendencia lineal < 0,001). En cada estrato de edad la prevalencia fue mayor en mujeres diabéticas y en mujeres con ECV (figs. 1 y 2) (χ^2 de tendencia lineal < 0,001 en todos los casos, excepto en las mujeres con diabetes, $p = 0,004$).

TABLA 1. Características de la muestra total, y estratificada según concentración sérica de colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (cHDL) normal o baja

	Total (n = 11.042)	cHDL normal (n = 8.359)	cHDL bajo (n = 2683)	p
Datos demográficos y factores de riesgo				
Edad (años)	67,9 ± 8,5	68,2 ± 8,5	67,2 ± 8,4	< 0,001
Menopausia	95,5	95,8	94,8	0,037
Fumadoras activas	9,9	9,1	12,5	< 0,001
IMC	29,2 ± 4,9	29 ± 4,8	29,7 ± 5,1	< 0,001
Obesidad (IMC ≥ 30)	38,4	37,3	42	< 0,001
Perímetro abdominal (cm)	97 ± 16	97 ± 15	98 ± 17	0,001
PAS (mmHg)	143 ± 16	143 ± 16	142 ± 16	< 0,001
PAD (mmHg)	82 ± 9	82 ± 9	83 ± 9	< 0,001
PA controlada ^a	69,5	31,8	26,5	< 0,001
Diabetes mellitus	29,4	27,2	36,3	< 0,001
Lípidos				
Colesterol total (mg/dl)	219 ± 38	221 ± 37	216 ± 42	< 0,001
cLDL (mg/dl)	137 ± 34	136 ± 33	138 ± 37	0,001
cHDL (mg/dl)	56 ± 15	61 ± 13	40 ± 5	< 0,001
Triglicéridos (mg/dl)	139 ± 65	131 ± 62	163 ± 69	< 0,001
Colesterol no HDL (mg/dl)	163 ± 39	160 ± 37	176 ± 42	< 0,001
Colesterol no HDL ≥ 150 mg/dl	62,8	59	74,5	< 0,001
Cociente colesterol total/cHDL	4,2 ± 1,3	3,7 ± 0,8	5,5 ± 1,5	< 0,001
Cociente colesterol total/cHDL > 5	19,7	7	59,2	< 0,001
Síndrome metabólico y componentes				
Síndrome metabólico	59,6	49,2	91,4	< 0,001
Perímetro abdominal > 88 cm	75,4	75	76,9	0,001
Glucemia ≥ 110 mg/dl o diabetes mellitus	37,6	35,4	44,4	< 0,001
Triglicéridos ≥ 150 mg/dl	38,2	32,3	56,5	< 0,001
cHDL < 50 mg/dl	36	13,2	100	< 0,001
PA ≥ 135/85 mmHg o HTA	100	100	100	–
Lesión de órgano diana				
Hipertrofia ventricular izquierda	19,4	17,9	24	< 0,001
Filtrado glomerular < 60 ml/min/1,73 m ²	37,3	35,4	43,4	< 0,001
Enfermedades cardiovasculares				
Enfermedad cardiovascular (cualquiera)	20	18,4	24,7	< 0,001
Enfermedad cardíaca ^b	16,1	14,5	20,6	< 0,001
Infarto de miocardio	3,3	2,9	4,6	< 0,001
Angina	8,5	7,7	11,3	< 0,001
Insuficiencia cardíaca	9	8,1	11,7	< 0,001
Ictus (enfermedad cerebrovascular)	6,2	5,9	7,1	0,034
Tratamiento con estatinas	45,3	43,8	50,1	< 0,001

cLDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; HTA: hipertensión arterial; IMC: índice de masa corporal; PA: presión arterial; PAD: PA diastólica; PAS: PA sistólica.

^a< 140/90 o < 130/80 mmHg si hay diabetes o enfermedad cardiovascular.^bIncluye infarto de miocardio, angina de pecho e insuficiencia cardíaca.

Los valores expresan media ± desviación estándar o porcentaje.

Entre las mujeres sin ECV, la prevalencia de cHDL bajo fue similar en aquellas con o sin tratamiento diurético o bloqueadores beta (el 22,9 y el 22,8%, respectivamente, $p = 0,919$), mientras que en las mujeres con ECV la prevalencia fue numéricamente superior en las tratadas, aunque sin alcanzar significación estadística (el 31,6 frente al 27,8%, $p = 0,062$). En las mujeres no diabéticas, las prevalencias fueron del 21,9 y el 22% (sin y con tratamiento diurético o bloqueadores beta, $p = 0,894$), y para las mujeres diabéticas las cifras fueron del 27,8

y el 31,6% (sin y con diurético o bloqueadores beta, respectivamente, $p = 0,032$).

Prevalencia de triglicéridos elevados

El 38,2% de las pacientes presentó triglicéridos ≥ 150 mg/dl, prevalencia que fue mayor en las mujeres con cHDL bajo (el 56,5 frente al 32,3% en mujeres con cHDL normal, $p < 0,001$), en las diabéticas (el 48,3 frente al 34%, $p < 0,001$) y en las mujeres con ECV (el 44,7 frente al 36,5%, $p < 0,001$).

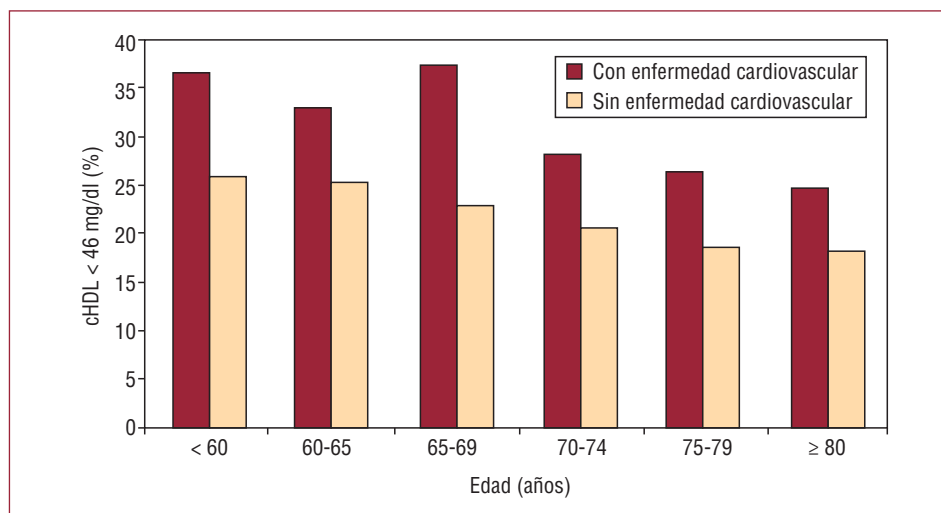


Fig. 2. Porcentaje de mujeres hipertensas con colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (cHDL) < 46 mg/dl estratificadas por edad y presencia o no de enfermedad cardiovascular.

TABLA 2. Análisis multivariable. Variables asociadas de forma independiente a la presencia de colesterol de las lipoproteínas de alta densidad bajo

	OR (IC del 95%)	p
Modelo para todas las mujeres		
Edad (por cada incremento de 1 año)	0,98 (0,98-0,99)	< 0,001
IMC (sobrepeso frente a peso normal)	1,17 (1,01-1,36)	0,034
IMC (obesidad frente a peso normal)	1,34 (1,15-1,55)	< 0,001
Fumador frente a no fumador	1,30 (1,10-1,53)	0,002
Diabetes mellitus	1,42 (1,28-1,58)	< 0,001
Enfermedad cardiovascular	1,46 (1,29-1,65)	< 0,001
Modelo para las mujeres sin antecedente de enfermedad cardiovascular		
Edad (por cada incremento de 1 año)	0,98 (0,97-0,99)	< 0,001
IMC (sobrepeso frente a peso normal)	1,14 (0,98-1,35)	0,115
IMC (obesidad frente a peso normal)	1,39 (1,13-1,58)	0,001
Fumador frente a no fumador	1,33 (1,11-1,60)	0,002
Diabetes mellitus	1,46 (1,29-1,60)	< 0,001

IC: intervalo de confianza; IMC: índice de masa corporal; OR: *odds ratio*.

Las variables incluidas en el modelo fueron las siguientes (variable dependiente: cHDL bajo): edad, menopausia, IMC categorizado (normal, sobrepeso y obesidad), circunferencia de cintura (normal o aumentada), diabetes mellitus, consumo de tabaco y enfermedad cardiovascular. El segundo modelo incluye las mismas variables excepto la enfermedad cardiovascular, y está restringido a las mujeres sin antecedente cardiovascular.

Características relacionadas con cHDL bajo

La tabla 1 muestra las características de las mujeres con cHDL normal o bajo. El grupo con cHDL bajo tenía mayor porcentaje de fumadoras, obesidad, perímetro abdominal elevado y diabetes mellitus, y un menor control de la presión arterial. En las mujeres con cHDL bajo, la concentración de colesterol total fue discretamente inferior, la de cLDL fue discretamente superior y la de triglicéridos fue más elevada. La prevalencia de triglicéridos elevados fue muy superior en las mujeres con cHDL bajo. Por último, las mujeres con cHDL bajo tuvieron más prevalencia de hipertrofia ventricular izquierda, filtrado glomerular bajo, ECV global y enfermedad cardíaca.

Las variables relacionadas con el cHDL bajo se evaluaron en un modelo multivariable con las siguientes variables: edad, menopausia, índice de masa corporal, circunferencia de cintura, diabetes mellitus, consumo de tabaco y ECV (tabla 2). La presencia de cHDL bajo se asoció al exceso de peso, la diabetes, el tabaquismo y la ECV e, inversamente, con la edad. En las mujeres sin ECV, las variables relacionadas fueron las mismas y la magnitud de la asociación similar (tabla 2). La inclusión del tratamiento con diuréticos y/o bloqueadores beta en los modelos multivariables no modificó las asociaciones, y la presencia de cHDL bajo no se relacionó con estos tratamientos.

TABLA 3. Odds ratio (OR) de enfermedad cardiovascular y de enfermedad cardiaca en mujeres con colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (cHDL) bajo respecto a las mujeres con cHDL normal. Análisis multivariable

	Enfermedad cardiovascular (cualquiera)		Enfermedad cardiaca ^a	
	OR (IC del 95%)	p	OR (IC del 95%)	p
Modelo 1 ^b	1,42 (1,26-1,60)	< 0,001	1,47 (1,30-1,67)	< 0,001
Modelo 2 ^c	1,31 (1,15-1,49)	< 0,001	1,35 (1,18-1,56)	< 0,001

IC: intervalo de confianza.

La variable dependiente fue la enfermedad cardiovascular y el mismo modelo se repitió para la enfermedad cardiaca.

^aIncluye infarto de miocardio, angina de pecho e insuficiencia cardiaca.

^bLas variables incluidas para ajustar en el modelo 1 fueron edad, consumo de tabaco, diabetes, índice de masa corporal categorizado (peso normal, sobrepeso y obesidad), control de la presión arterial, concentración de colesterol de las lipoproteínas de baja densidad, tratamiento con estatinas y concentración de cHDL (baja o normal).

^cEn el modelo 2 se añadieron la hipertrofia ventricular izquierda y el filtrado glomerular (normal o disminuido).

TABLA 4. Prevalencia de enfermedades cardiovasculares por quintiles de colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (cHDL)

	Quintiles de cHDL (mg/dl)					p ^a
	≤ 45	46-50	51-58	59-66	≥ 66	
Enfermedad cardiovascular establecida, total	25,5%	21%	18,7%	17,2%	17,4%	< 0,001
Enfermedad cardiaca ^b	21,4%	17,3%	14,9%	13,6%	13%	< 0,001
Infarto de miocardio	4,9%	3,5%	3,3%	2,7%	2%	< 0,001
Angina	11,8%	8,9%	8%	6,7%	7,3%	< 0,001
Insuficiencia cardiaca	12,1%	10,3%	8,2%	7,8%	6,5%	< 0,001
Ictus (enfermedad cerebrovascular)	7,2%	5,8%	6,1%	5,5%	6,4%	NS

NS: sin significación estadística.

^aPrueba de la χ^2 de tendencia lineal.

^bIncluye infarto de miocardio, angina de pecho e insuficiencia cardiaca.

Relación entre cHDL bajo y enfermedad cardiovascular

La prevalencia de ECV global fue mayor en las mujeres con cHDL bajo respecto a aquellas con cHDL en intervalo de normalidad (el 24,7 frente al 18,4%, $p < 0,001$) (tabla 1). Tras excluir la enfermedad cerebrovascular, las prevalencias de enfermedad cardiaca fueron el 20,6% (mujeres con cHDL bajo) y el 14,5% (mujeres con cHDL normal, $p < 0,001$). En la tabla 3 se observa la OR de ECV y de enfermedad cardiaca en mujeres con cHDL bajo respecto a las mujeres con cHDL normal obtenidas en los modelos multivariables. En el primer modelo se incluyeron las variables edad, consumo de tabaco, diabetes, índice de masa corporal categorizado (peso normal, sobrepeso y obesidad), control de la presión arterial, concentración de cLDL, tratamiento con estatinas y concentración de cHDL (baja o normal). Se observó una asociación independiente entre cHDL bajo y ECV (OR de ECV en mujeres con cHDL bajo = 1,42; IC del 95%, 1,26-1,60, respecto a mujeres con cHDL normal, $p < 0,001$). La OR de enfermedad cardiaca, excluyendo la cerebrovascular, fue similar (tabla 3). La inclusión de los triglicéridos (normales o elevados) en este modelo no modificó la relación entre cHDL

bajo y ECV, aunque se observó una relación discreta entre triglicéridos ≥ 150 mg/dl y ECV (OR = 1,14; IC del 95%, 1,02-1,27).

En el segundo modelo, se incluyeron las mismas variables y se añadieron la hipertrofia ventricular izquierda y el filtrado glomerular (normal o disminuido). Las asociaciones entre cHDL bajo y ECV y entre cHDL bajo y enfermedad cardiaca se mantuvieron significativas (tabla 3). La inclusión de los triglicéridos tampoco modificó la asociación entre cHDL bajo y ECV, pero en este segundo modelo no se observó asociación entre triglicéridos elevados y ECV.

Relación entre concentración de cHDL y enfermedad cardiovascular

Para valorar la asociación entre la concentración de cHDL y la ECV, se dividió a la población en los siguientes quintiles de cHDL: < 45 mg/dl (primero); 45-50 mg/dl (segundo), 51-58 mg/dl (tercero); 59-66 mg/dl (cuarto) y > 66 mg/dl (quinto). La prevalencia de ECV fue mayor en el quintil de colesterol más bajo (25,5%) y menor en quintiles de cHDL más alto (χ^2 de tendencia lineal $< 0,001$). La prevalencia de enfermedad cardiaca mostró la misma tendencia lineal, así como la prevalencia de cada entidad individual, excepto el ictus (tabla 4).

TABLA 5. Análisis multivariable. Odds ratio (OR) de enfermedad cardiovascular y de enfermedad cardíaca según la concentración de colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (cHDL)

	Enfermedad cardiovascular (cualquiera)		Enfermedad cardíaca ^a	
	OR (IC del 95%)	p	OR (IC del 95%)	p
Modelo 1^b				
Primer quintil (≤ 45 mg/dl)	1,59 (1,35-1,88)	< 0,001	1,71 (1,43-2,05)	< 0,001
Segundo quintil (46-50 mg/dl)	1,29 (1,09-1,53)	0,003	1,39 (1,16-1,67)	< 0,001
Tercer quintil (51-58 mg/dl)	1,13 (0,95-1,35)	0,160	1,17 (0,97-1,42)	0,097
Cuarto quintil (59-66 mg/dl)	1,04 (0,87-1,23)	0,690	1,08 (0,90-1,31)	0,408
Quinto quintil (> 66 mg/dl)	1 (referencia)		1 (referencia)	
Modelo 2^c				
Primer quintil (≤ 45 mg/dl)	1,59 (1,25-2,04)	< 0,001	1,57 (1,29-1,93)	< 0,001
Segundo quintil (46-50 mg/dl)	1,54 (1,22-1,94)	< 0,001	1,36 (1,11-1,67)	0,004
Tercer quintil (51-58 mg/dl)	1,26 (1,00-1,60)	0,049	1,23 (1,00-1,52)	0,056
Cuarto quintil (59-66 mg/dl)	1,06 (0,85-1,33)	0,586	1,09 (0,88-1,34)	0,440
Quinto quintil (> 66 mg/dl)	1 (referencia)		1 (referencia)	

IC: intervalo de confianza.

La variable dependiente fue la enfermedad cardiovascular y el mismo modelo se repitió para la enfermedad cardíaca.

^aIncluye infarto de miocardio, angina de pecho e insuficiencia cardíaca.^bLas variables incluidas en el modelo 1 fueron las siguientes: edad, índice de masa corporal categorizado (normal, sobrepeso y obesidad), consumo de tabaco, diabetes mellitus, control de la presión arterial, concentración del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad, tratamiento con estatinas y concentración del cHDL (dividida en quintiles).^cEl modelo 2 incluyó las mismas variables, más hipertrofia ventricular izquierda y filtrado glomerular (normal o bajo). En ambos, el grupo de referencia es el grupo con cHDL más elevado (> 66 mg/dl).

Finalmente, se analizó la asociación entre la concentración de cHDL y la prevalencia de ECV o de enfermedad cardíaca mediante los mismos modelos multivariados, introduciendo el cHDL en quintiles. Tomando como referencia a las mujeres con cHDL más elevado (quintil quinto, > 66 mg/dl), las OR de ECV y de enfermedad cardíaca aumentaron progresivamente con concentraciones de cHDL menores (tabla 5). Con respecto a las mujeres con cHDL más alto (> 66 mg/dl), aquellas con cHDL más bajo (≤ 45 mg/dl) tuvieron una OR ajustada de ECV un 60% superior (OR = 1,59; IC del 95%, 1,35-1,88; $p < 0,001$). La adición de la hipertrofia ventricular izquierda y el filtrado glomerular apenas modificó la relación (tabla 4), que comenzó a ser significativa para una concentración de cHDL < 58 mg/dl.

DISCUSIÓN

Una de cada 4 mujeres hipertensas de edad ≥ 55 años tuvo una concentración baja de cHDL, y esto se asoció a una mayor prevalencia de ECV global y de enfermedad cardíaca en particular. Las variables que se asociaron al cHDL bajo fueron el exceso de peso, la diabetes, el consumo de tabaco y el antecedente de ECV. A pesar del discreto efecto de diuréticos y bloqueadores beta en los lípidos, no encontramos relación entre el tratamiento con estos fármacos y la presencia de cHDL bajo, probablemente porque, en el contexto del efecto de múltiples variables, su influencia es menor.

La mayoría de los estudios que han descrito la prevalencia de cHDL bajo en nuestro medio lo han hecho en el contexto del síndrome metabólico (punto de corte para la mujer, < 50 mg/dl). Con esta consideración, se han descrito prevalencias de cHDL bajo del 34,4% en pacientes con ECV (varones, 27,8%; mujeres, 52%)¹⁵, del 23,3% en hipertensos mayores de 55 años (varones, 13,3%; mujeres, 31,1%)¹⁶ y menores en sujetos en edad laboral, aunque con una prevalencia $> 30\%$ en mujeres¹⁷. Con los mismos criterios, la prevalencia en pacientes con dislipemia fue del 35,4% (el 39% en mujeres) en un estudio europeo¹⁸, mientras que en Estados Unidos, en el estudio NHANES, fue del 37,1% (el 39,3% en mujeres)¹⁹.

Nosotros encontramos una prevalencia de cHDL bajo del 24,3% para un punto de corte < 46 mg/dl y del 36% para un punto de corte < 50 mg/dl, en línea con los estudios previos. La prevalencia fue mayor en las mujeres de mayor riesgo cardiovascular (en diabéticas y en aquellas con antecedente de ECV). Si bien los habitantes del área mediterránea tienen concentraciones de cHDL discretamente más elevadas, probablemente relacionadas con los hábitos dietéticos²⁰, grupos específicos de elevado riesgo cardiovascular como los descritos muestran prevalencias de cHDL bajo considerablemente elevadas.

La asociación entre cHDL bajo y ECV o enfermedad cardíaca fue independiente de otros factores de riesgo. Más aún, la asociación entre concentración de cHDL y ECV o enfermedad cardíaca se

observó también para algunas concentraciones de cHDL situadas dentro de la normalidad (en concreto, por debajo de los 58 mg/dl) donde la OR de ECV aumentó de forma significativa cuando el modelo se ajustó por todos los factores de riesgo y la lesión de órgano diana. La relación inversa y continua entre concentración de cHDL y riesgo de ECV se ha descrito en estudios de seguimiento como el de Framingham⁴, y en especial en la mujer. Así, en las mujeres de Framingham el riesgo ajustado de desarrollar infarto de miocardio en el cuartil inferior de cHDL (< 47 mg/dl) fue 6 veces superior al del cuartil superior (≥ 67 mg/dl), incremento del riesgo mucho mayor que el encontrado en varones⁸.

El riesgo cardiovascular asociado al cHDL bajo debe interpretarse en el contexto de la alta prevalencia de síndrome metabólico del grupo de mujeres hipertensas con cHDL (91,4%) (tabla 1). Son muchos los estudios que han mostrado que esta agrupación de anomalías metabólicas aumenta el riesgo de desarrollar ECV²¹⁻²³ y, además, la concentración baja de cHDL suele coincidir con concentraciones elevadas de triglicéridos. En nuestro estudio, la inclusión de los triglicéridos en los modelos no modificó la relación entre cHDL bajo y ECV, y de hecho la relación entre triglicéridos y ECV fue más débil, incluso se perdió cuando se añadió al modelo la lesión de órgano diana. Mientras que el cHDL bajo es un factor de riesgo cardiovascular bien establecido, los estudios sobre triglicéridos y ECV han encontrado relaciones menos consistentes, aunque la hipertrigliceridemia posprandial está emergiendo como un factor de riesgo independiente, en particular en la mujer^{24,25}.

Las propiedades protectoras del cHDL están bien descritas. Además de participar en el transporte inverso del colesterol para su eliminación hepática, las partículas HDL tienen propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y antitrombóticas que protegen frente al desarrollo de aterosclerosis y ECV²⁶⁻²⁹. En un análisis combinado de 4 estudios de seguimiento, un incremento de 1 mg/dl en el cHDL se asoció a una disminución de la incidencia de enfermedad coronaria de un 2% en varones y un 3% en mujeres⁹. Sin embargo, la evidencia de que el incremento del cHDL con fármacos puede disminuir el riesgo cardiovascular es modesta. Estudios previos con gemfibrozilo³⁰ y con niacina (el fármaco más eficaz para aumentar el cHDL)³¹ indican que los beneficios cardiovasculares de estos fármacos se relacionan, en buena parte, con el aumento del cHDL. Un reciente metaanálisis de 23 ensayos clínicos ha mostrado que los ensayos en los que simultáneamente se ha disminuido el cLDL y se ha elevado el cHDL son los que mayores reducciones del riesgo cardiovascular han conseguido³². En la

actualidad, se encuentran en curso grandes ensayos clínicos en pacientes con alto riesgo cardiovascular para valorar si la adición de fenofibrato³³ o niacina de liberación extendida^{34,35} a las estatinas disminuye la incidencia de complicaciones cardiovasculares. Estos ensayos clínicos pueden definir si el aumento farmacológico del cHDL disminuye la incidencia de ECV en pacientes ya tratados con estatinas, y cuál es la concentración de cHDL más adecuada a conseguir con fármacos en pacientes de alto riesgo cardiovascular.

Varias limitaciones deben tenerse en cuenta en este estudio. La primera es su carácter transversal, que impide establecer una relación causa-efecto entre las asociaciones encontradas. La segunda es el método de selección de la muestra, consecutiva y no aleatoria, que hace que los pacientes con procesos patológicos tengan más probabilidad de ser incluidos. En tercer lugar, en el estudio original no se recogió el tratamiento con fibratos ni la actividad física, que pueden aumentar discretamente el cHDL, por lo que no pudimos analizar su impacto en el modelo multivariable. Estas limitaciones no deberían haber tenido impacto en la relación observada entre cHDL y prevalencia de ECV. Por último, las analíticas no se realizaron de forma centralizada. No podemos descartar que hubiera cierta variabilidad en las mediciones y que ésta haya podido modificar los resultados. Creemos, no obstante, que el tamaño de la muestra analizada y la metodología de los análisis realizados dan fortaleza al estudio, y los resultados complementan la información de los estudios de seguimiento y de los ensayos clínicos, al llamar la atención sobre los problemas a los que el médico se enfrenta en la práctica clínica diaria. A pesar de haberse realizado en una muestra de mujeres con hipertensión arterial, la prevalencia de ésta es tan elevada en el intervalo de edad estudiado^{36,37} que los resultados de este estudio pueden aplicarse a una gran parte de la población femenina de esta edad.

CONCLUSIONES

Una de cada 4 mujeres hipertensas de 55 o más años de edad atendidas en consultas de atención primaria presentó concentraciones bajas de cHDL. La prevalencia de cHDL bajo fue mayor en mujeres de elevado riesgo cardiovascular y se asoció de forma independiente a la presencia de ECV y enfermedad cardíaca. Más aún, la asociación inversa entre concentración de cHDL y prevalencia de ECV se encontró en algunas cifras consideradas normales en la actualidad. Los resultados de los grandes ensayos clínicos en marcha con fármacos que elevan el cHDL nos definirán mejor el efecto de aumentar farmacológicamente el cHDL en la ECV, y la

actitud a seguir en los pacientes con cHDL bajo, en especial en los de elevado riesgo cardiovascular.

AGRADECIMIENTOS

El estudio RIMHA contó con el aval de la Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA) y la Sociedad Española de Medicina Rural y Generalista (SEMERGEN), y fue financiado por una ayuda a la investigación por Merck Sharp & Dohme de España. Los autores del manuscrito quieren agradecer la participación de los investigadores en el estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases: part I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. *Circulation*. 2001;104:2746-53.
2. Matthews KA, Meilahn E, Kuller LH, Kelsey SF, Caggiula AW, Wing RR. Menopause and risk factors for coronary heart disease. *N Engl J Med*. 1989;321:641-6.
3. Matthews KA, Kuller LH, Sutton-Tyrrell K, Chang Y-F. Changes in cardiovascular risk factors during the perimenopause and postmenopause and carotid artery atherosclerosis in healthy women. *Stroke*. 2001;32:1104-11.
4. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease. The Framingham Study. *Am J Med*. 1977;62:707-14.
5. Assmann G, Schulte H, Von Eckardstein A, Huang Y. High-density lipoprotein cholesterol as a predictor of coronary heart disease risk. The PROCAM experience and pathophysiological implications for reverse cholesterol transport. *Atherosclerosis*. 1996;124 Suppl:S11-20.
6. Chapman M. Beyond LDL cholesterol reduction: the way ahead in managing dyslipidaemia. *Eur Heart J*. 2005;7 Suppl:F56-62.
7. Barter P, Gotto A, LaRosa J, Maroni J, Szarek M, Grundy SM, et al. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2007;357:1301-10.
8. Abbott RD, Wilson PW, Kannel WB, Castelli WP. High density lipoprotein cholesterol, total cholesterol screening, and myocardial infarction: the Framingham Study. *Atherosclerosis*. 1988;8:207-11.
9. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation*. 1989;79:8-15.
10. Coca A, Redón J, Cea-Calvo L, Lozano JV, Navarro J, Fernández-Pérez C, et al. Estimated risk of a first stroke and conditioning factors in Spanish hypertensive women. The RIMHA study. *Blood Press*. 2006;15:237-44.
11. 2003 European Society of Hypertension - European Society of Cardiology guidelines for management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2003;21:1011-53.
12. Casale PN, Devereux RB, Alonso DR, Campo E, Kligfield P. Improved sex-specific criteria of left ventricular hypertrophy for clinical and computer interpretation of electrocardiograms: validation with autopsy findings. *Circulation*. 1987;75:565-72.
13. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med*. 2003;139:137-47.
14. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *Eur Heart J*. 2007;28:2375-414.
15. Palma Gámiz JL, Conget Donlo I, Bertomeu González V, Ascaso Gimilio JF, González Juanatey JR, Alegría Ezquerro E, et al. Prevalencia del síndrome metabólico en pacientes con enfermedad cardiovascular en España: estudio CLYDIA. *Med Clin (Barc)*. 2007;128:407-13.
16. Navarro J, Redón J, Cea-Calvo L, Lozano JV, Fernández-Pérez C, Bonet A, et al. Metabolic syndrome, organ damage and cardiovascular disease in treated hypertensive patients. The ERIC-HTA study. *Blood Press*. 2007;16:20-7.
17. Alegría E, Cordero A, Laclaustra M, Grima A, León M, Casanovas JA, et al. Prevalencia del síndrome metabólico en población laboral española: registro MESYAS. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:797-806.
18. Bruckert E, Baccara-Dinet M, McCoy F, Chapman J. High prevalence of low HDL-cholesterol in a pan-European survey of 8545 dyslipidaemic patients. *Curr Med Res Opin*. 2005;21:1927-34.
19. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 2002;287:356-9.
20. Estruch R, Martínez-González MA, Corella D, Salas-Salvadó J, Ruiz-Gutiérrez V, Covas MI, et al. Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2006;145:1-11.
21. Lakka HA, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilhto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA*. 2002;288:2709-16.
22. Sundstrom J, Riserus U, Byberg L, Zethelius B, Lithell H. Clinical value of the metabolic syndrome for long term prediction of total and cardiovascular mortality: prospective, population based cohort study. *BMJ*. 2006;332:878-83.
23. Schillaci G, Pirro M, Vaudo G, Gemelli F, Marchesi S, Porcellati C, et al. Prognostic value of the metabolic syndrome in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1817-22.
24. Bansal S, Buring JE, Rifai N, Mora S, Sacks FM, Ridker PM. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA*. 2007;298:309-16.
25. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA*. 2007;298:299-308.
26. Luengo E. Biología y metabolismo de las HDL. En: González-Juanatey JR, editor. *Lipoproteínas de alta densidad*. Madrid: Sociedad Española de Cardiología, Grupo Acción Médica; 2009. p. 1-10.
27. Barter PJ, Nicholls S, Rye KA, Anantharamaiah GM, Navab M, Fogelman AM. Antiinflammatory properties of HDL. *Circ Res*. 2004;95:764-72.
28. Mineo C, Deguchi H, Griffin JH, Shaul PW. Endothelial and antithrombotic actions of HDL. *Circ Res*. 2006;98:1352-64.
29. Tomás M, Latorre G, Sentí M, Marrugat J. [The antioxidant function of high density lipoproteins: a new paradigm in atherosclerosis]. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:557-69.
30. Robins SJ, Collins D, Wittes JT, Papademetriou V, Deedwania PC, Schaefer EJ, et al. Relation of gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events: VA-HIT: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;285:1585-91.
31. Brown BG, Zhao XQ, Chait A, Fisher LD, Cheung MC, Morse JS, et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med*. 2001;345:1583-92.

32. Brown BG, Hinckley SK, Zhao XQ. Simultaneous low-density lipoprotein-C lowering and high-density lipoprotein-C elevation for optimum cardiovascular disease prevention with various drug classes, and their combinations: a meta-analysis of 23 randomized lipid trials. *Curr Op Lipid*. 2006;17:631-6.
33. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes: ACCORD. Clinicaltrials.gov, NCT00000620 [citado 1 Oct 2008]. Disponible en: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00000620>
34. Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events HPS2-THRIVE. Clinicaltrials.gov, NCT00461630 [citado 1 Oct 2008]. Disponible en: <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00461630?order=1>
35. Niacin Plus Statin to Prevent Vascular Events. AIM-HIGH. Clinicaltrials.gov, NCT00120289 [citado 1 Oct 2008]. Disponible en: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00120289?term=aim-high&rank=1>
36. Redon J, Cea-Calvo L, Lozano JV, Marti-Canales JC, Listerri JL, Aznar J, et al. Blood Pressure and Estimated Risk of Stroke in the Elderly Population of Spain: The PREV-ICTUS Study. *Stroke*. 2007;38:1167-73.
37. Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F, Ruilope LM, Graciani A, Luque M, De la Cruz-Troca JJ, et al. Hypertension magnitude and management in the elderly population of Spain. *J Hypertens*. 2002;20:2157-64.