

## ORIGINAL

# Caracterización de ensayos clínicos relacionados con el tratamiento del síndrome metabólico, 1980-2015



Santiago Cardona Velásquez<sup>a</sup>, Laura Guzmán Vivares<sup>a</sup>  
y Jaiberth Antonio Cardona-Arias<sup>b,c,\*</sup>

<sup>a</sup> Grupo de Investigación, Salud y Sostenibilidad, Escuela de Microbiología, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

<sup>b</sup> Escuela de Microbiología, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

<sup>c</sup> Facultad de Medicina, Universidad Cooperativa de Colombia

Recibido el 29 de enero de 2016; aceptado el 29 de septiembre de 2016

Disponible en Internet el 4 de febrero de 2017

### PALABRAS CLAVE

Síndrome X metabólico;  
Ensayos clínicos como asunto;  
Literatura de revisión como asunto

### Resumen

**Introducción:** A pesar de la importancia clínica, epidemiológica y económica del síndrome metabólico, a la fecha se desconoce el perfil de los ensayos clínicos disponibles para esta enfermedad.

**Objetivo:** Caracterizar los ensayos clínicos relacionados con el tratamiento del síndrome metabólico durante el periodo 1980-2015.

**Métodos:** Revisión sistemática de la literatura con un protocolo de búsqueda *ex ante* que cumplió las fases de la guía *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* en cuatro bases de datos multidisciplinarias con siete estrategias de búsqueda. Se evaluó reproducibilidad y calidad metodológica de los estudios.

**Resultados:** Se incluyeron 106 ensayos, la mayoría de Estados Unidos, Italia y España. El 63,2% evaluó intervenciones con eficacia para varios componentes del síndrome como dieta (40,6%) o actividad física (22,6%), las demás evaluaron medicamentos para uno de los factores como hipertensión (7,5%), hipertrigliceridemia (11,3%) o hiperglucemia (9,4%). En los controles el 54,7% usó placebo, y entre las variables de resultado el 52,8% incluyó triglicéridos, 48,1% cHDL, 29,2% glucemia, 33,0% IMC, 27,4% presión arterial, 26,4% perímetro de cintura, 11,3% hemoglobina glucosilada y 7,5% perímetro de cadera.

**Conclusión:** Se evidenció que los estudios sobre eficacia terapéutica para el síndrome metabólico son escasos y se concentran en el último quinquenio y en países de altos ingresos. Los ensayos sobre intervenciones que impactan tres o más factores y evalúan varias variables de

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [jaiberthcardona@gmail.com](mailto:jaiberthcardona@gmail.com) (J.A. Cardona-Arias).

**KEYWORDS**

Metabolic syndrome  
X;  
Clinical trials as  
topic;  
Literature review as  
topic

resultado son reducidos, destacándose las intervenciones del estilo de vida (dieta y actividad física) como las de mayor importancia para impactar la multifactorialidad del síndrome.  
© 2017 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Systematization of clinical trials related to treatment of metabolic syndrome, 1980-2015

**Abstract**

**Introduction:** Despite the clinical, epidemiological, and economic significance of metabolic syndrome, the profile of clinical trials on this disease is unknown.

**Objective:** To characterize the clinical trials related to treatment of metabolic syndrome during the 1980-2015 period.

**Methods:** Systematic review of the literature using an *ex ante* search protocol which followed the phases of the guide Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses in four multidisciplinary databases with seven search strategies. Reproducibility and methodological quality of the studies were assessed.

**Results:** One hundred and six trials were included, most from the United States, Italy, and Spain, of which 63.2% evaluated interventions effective for several components of the syndrome such as diet (40.6%) or physical activity (22.6%). Other studies assessed drugs for a single factor such as hypertension (7.5%), hypertriglyceridemia (11.3%), or hyperglycemia (9.4%). Placebo was used as control in 54.7% of trials, and outcome measures included triglycerides (52.8%), HDL (48.1%), glucose (29.2%), BMI (33.0%), blood pressure (27.4%), waist circumference (26.4%), glycated hemoglobin (11.3%), and hip circumference (7.5%).

**Conclusion:** It was shown that studies on efficacy of treatment for metabolic syndrome are scarce and have mainly been conducted in the last five years and in high-income countries. Trials on interventions that affect three or more factors and assess several outcome measures are few, and lifestyle interventions (diet and physical activity) are highlighted as most important to impact on this multifactorial syndrome.

© 2017 SEEN. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

**Introducción**

El síndrome metabólico alude la presencia de obesidad central más dos de los siguientes factores: triglicéridos >150 mg/dl (1,7 mmol/l) o recibir tratamiento para esta alteración; concentraciones de colesterol HDL (cHDL) <40 mg/dl (1,03 mmol/l) o tratamiento hipolipemiante; presión arterial sistólica >130 mmHg, diastólica >85 mmHg o estar bajo tratamiento antihipertensivo, y glucosa plasmática en ayunas >100 mg/dl (5,6 mmol/dl) o diabetes mellitus tipo 2 diagnosticada previamente<sup>1,2</sup>.

El síndrome metabólico está relacionado con enfermedades que causan una elevada mortalidad en el ámbito mundial, en la medida que agrupa una serie de factores de riesgo metabólico que incrementan la probabilidad de enfermedad cardíaca, accidente cerebrovascular hemorrágico y diabetes mellitus, entre otras<sup>3</sup>. Sumado a esto, desde la perspectiva económica se debe tener presente que los costes asociados al control de la resistencia a la insulina se estiman en US\$ 1.015 millones al incluir costos directos e indirectos en los pacientes controlados, mientras que al añadir las complicaciones alcanza cerca del doble<sup>4</sup>. Las estimaciones de los costos directos e indirectos por las enfermedades cardiovasculares en el mundo pasarían de US\$ 863.000 millones en el 2010 a US\$ 1,04 billones en el 2030<sup>5</sup>. En el caso de la obesidad, la estimación de los costos directos

e indirectos suponen un 7 a un 20% del presupuesto total destinado para la salud pública<sup>6</sup>.

En términos epidemiológicos, el síndrome metabólico en países desarrollados como Estados Unidos presenta una prevalencia estimada del 25% en hombres y 21% en mujeres; entre los mexicano-americanos, los hombres presentan un 29% y las mujeres un 33%; en Europa, se estiman valores de 23% en hombres y 12% en mujeres, y en la población laboralmente activa de España se registra una prevalencia global del 10,2% con un 11,9% en hombres y 2,4% en mujeres<sup>7</sup>.

Adicional a lo anterior, la edad juega un rol importante dado que un adulto de 60 a 69 años tiene un mayor riesgo de padecer el síndrome. En Asia en un estudio realizado en adultos mayores de 60 años la prevalencia fue de 34,8% en hombres y 54,1% en mujeres<sup>7</sup>. Sumado a las diferencias expuestas, algunos estudios muestran prevalencias aún más divergentes con un 8% en hombres de la India, 24% en hombres norteamericanos, 7% en mujeres francesas y 43% en mujeres iraníes 43%<sup>8</sup>.

Además de los factores de riesgo no modificables, como la edad y el sexo, este síndrome presenta factores de riesgo modificables asociados a la urbanización, como la alta frecuencia de sobrepeso y los malos hábitos alimenticios<sup>9</sup>. Dichos factores son de gran interés para la salud pública mundial, máxime al tener presente la tendencia actual hacia

el aumento de sobrepeso, la obesidad, el sedentarismo, los cambios nutricionales y la actividad física disminuida; todo ello deriva en el aumento de la obesidad abdominal así como de los demás componentes del síndrome metabólico<sup>10</sup>.

Para el control y tratamiento del síndrome metabólico es imprescindible el establecimiento y mantenimiento de un estilo de vida saludable, lo cual implica una dieta apropiada<sup>11,12</sup>, práctica de ejercicio físico<sup>13</sup>, tener el peso ideal y cesar el hábito tabáquico; si estas medidas resultan insuficientes se recurre a la intervención farmacológica de los factores constitutivos del síndrome a través de fármacos<sup>14</sup> que, además de ser útiles en su indicación específica (como hipertensión, hipertrigliceridemia u otro), no deben aumentar la resistencia a la insulina.

Por otra parte, se debe tener presente que este síndrome se conoce desde la década de los 80 y en los 90 la Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció los actuales criterios diagnósticos; desde esta época el número de publicaciones en esta entidad son prolíficas; sin embargo, a la fecha se desconoce el perfil de los ensayos clínicos disponibles para esta enfermedad con el cual se pueda establecer, entre otros aspectos, los lugares con el mayor número de publicaciones, las principales intervenciones evaluadas, los tipos de control usados, el número de pacientes evaluados, las variables de resultado usadas, los criterios de calidad metodológica de los ensayos clínicos, entre otros aspectos importantes para conocer las características más relevantes de las investigaciones experimentales que se han desarrollado en pacientes con síndrome metabólico, como base para la orientación de guías de práctica clínica, estudios teóricos, nuevos ensayos clínicos u otro tipo iniciativas sanitarias.

En este orden de ideas, se diseñó una revisión sistemática con el objetivo de caracterizar los ensayos clínicos relacionados con el tratamiento del síndrome metabólico durante el periodo 1980-2015. Se eligió una revisión sistemática porque esta modalidad de estudio supera las limitaciones de estudios individuales que presentan un bajo tamaño poblacional o de muestra, y baja potencia estadística en sus conclusiones; además, las revisiones sistemáticas tienen mayor validez externa frente a los estudios individuales porque incluye mayor número de pacientes y permiten caracterizar las intervenciones en una población de mayor tamaño y diversidad<sup>15</sup>.

## Métodos

*Tipo de estudio:* revisión sistemática de la literatura.

### Protocolo de investigación según la guía PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)<sup>16</sup>

#### Identificación

Se realizó una búsqueda por sensibilidad de la literatura en las bases de datos en PubMed, Science Direct y SciELO con siete estrategias de búsqueda utilizando los siguientes términos: «Metabolic syndrome X», «Syndrome X», «Plurimetabolic syndrome», «Reaven Syndrome», «Insulin resistance syndrome», «Metabolic syndrome» y «Cardiac Syndrome X» y sus homólogos en español y portugués. Esta búsqueda también se hizo en Cochrane Library.

Algunas sintaxis utilizadas fueron: Metabolic syndrome X [Title/Abstract], TITLE-ABSTR-KEY (Plurimetabolic syndrome), Pesquisa> Reaven Syndrome [Resumo] y Metabolic syndrome: ti,ab,kw (Word variations have been searched).

Cabe aclarar que la última estrategia de búsqueda (Cardiac Syndrome X) se incluyó para aumentar la exhaustividad del protocolo debido a que en la búsqueda inicial se encontraron algunos estudios de revisión de la década de los 80 en las que «Cardiac Syndrome X» y «Metabolic Syndrome X» se manejan como sinónimos; sin embargo, en la etapa de elección se excluyeron los estudios en los que «Cardiac Syndrome X» aludía entidades cardiacas y no el síndrome metabólico.

#### Tamización y elección

Se consideraron elegibles los artículos que contenían el término de búsqueda en el título, el resumen o en las palabras claves. A los artículos elegibles se aplicaron los siguientes criterios de inclusión para su revisión completa: investigaciones publicadas entre 1980 y 2015; estudios publicados en español, inglés o portugués y artículos originales. Se excluyeron los estudios preclínicos, observacionales y teóricos (revisiones narrativas o sistemáticas), con un número de pacientes menor a 10 sujetos por brazo, y aquellos que no describieran la intervención aplicada. Además, se escribió al correo electrónico de los autores de algunos estudios no disponibles en las bases de datos y se revisaron las referencias bibliográficas de los estudios incluidos.

#### Evaluación de la reproducibilidad de la búsqueda y extracción de la información

Los investigadores aplicaron el protocolo de investigación de manera independiente para garantizar la reproducibilidad de la revisión, las discrepancias en los resultados de esta fase se resolvieron por consenso. Los artículos obtenidos se guardaron en una base en el programa EndnoteWeb para identificar y eliminar los archivos duplicados; posterior a ello se diseñó una base de datos en Excel con las variables a extraer de cada estudio incluido, es decir, autores, título, año de publicación, país de estudio, intervención aplicada, controles usados, número de pacientes incluidos en cada brazo y variables de resultado empleadas. La extracción de la información se realizó de forma independiente por parte de dos investigadores con el fin de garantizar su reproducibilidad.

#### Evaluación de la calidad metodológica

Se aplicaron los siguientes criterios: cálculo del tamaño de muestra haciendo explícitos los parámetros de potencia estadística, diferencia esperada en el caso de estudios de superioridad o su ausencia en el caso de las investigaciones de no inferioridad; ocultamiento, cegamiento, aplicación de criterios de inclusión y exclusión; tipo de análisis de los datos, particularmente la aplicación de análisis por protocolo cuando las pérdidas de información fueron menores a las correcciones de muestreo, o por intención de tratar en los demás casos; y análisis de homogeneidad de grupos en los estudios con dos o más brazos. En cada estudio se clasificó como 1 la presencia del criterio evaluado, 0 la ausencia y NE para aquellos que no lo hacían explícito.

## Análisis de datos

La descripción de los artículos se hizo con frecuencias absolutas y relativas, e intervalos de confianza del 95% para proporciones en el Programa para análisis Epidemiológico de Datos Tabulados de la Organización Panamericana de la Salud (EPIDAT) versión 3.1.

## Resultados

Con la aplicación de las estrategias de investigación en todas las fuentes se identificaron 1.136.028 publicaciones de las cuales solo 106 cumplían con el protocolo de investigación (fig. 1).

De los estudios incluidos, el 40,6% (intervalo de confianza (IC) 95%=30,7-50,4) se realizaron en Europa, 33,0% (IC 95%=23,6-42,4) en América, 13,2% (IC 95%=6,3-20,1) en la región Pacífico Occidental, 4,7% (IC 95%=1,6-10,7) en Asia Sudoriental, 4,7% (IC 95%=1,6-10,7) en Mediterráneo Oriental y 1,9% (IC 95%=0,3-6,6) en África, el porcentaje restante fueron estudios multicéntricos. Los países con mayor número de estudios clínicos publicados en el síndrome son Estados Unidos con 17 (48,6% del total de América), Italia, España, Turquía y Alemania (fig. 2).

Hasta el año 2000 se publicó el 1,9% (IC 95%=0,3-6,6) de los estudios, en el periodo 2001-2005 el 2,8% (IC 95%=0,6-8,0), entre 2006-2010 el 20,8% (IC 95%=12,6-28,9) y entre 2011-2015 el 74,5% (IC 95%=65,8-83,3).

La proporción de estudios que evaluaron intervenciones basadas en dieta fueron estadísticamente más frecuentes a las intervenciones farmacológicas e iguales a los tratamientos basados en ejercicios, con las siguientes proporciones: evaluación de la eficacia de la dieta en el 40,6% (IC 95%=30,7-50,5), actividad física 22,6% (IC 95%=14,2-31,0), fármacos antihipertensivos 7,5% (IC 95%=2,0-13,0), para la hipertrigliceridemia 11,3% (IC 95%=4,8-17,8), para

la hiperglucemia 9,4% (IC 95%=3,4-15,4), para la obesidad central 7,5% (IC 95%=2,0-13,0) y el cHDL 8,5% (IC 95%=2,7-14,3) y en el 11,3% (IC 95%=4,8-17,8) se evaluó el efecto de otras intervenciones como el uso de antioxidantes, vitamina D, niacina, fármacos antidepresivos, lactobacilos, y Ginkgo biloba, entre otros (fig. 3). De esta forma, las intervenciones multifactoriales (aquellas que impactan varios componentes del síndrome metabólico) o basadas en estilo de vida constituyeron un poco más de la mitad de las intervenciones evaluadas con el 63,2%.

Entre los controles usados el más frecuente fue el placebo con el 54,7% (IC 95%=44,8-64,7) de los estudios, seguido de la dieta (con modificaciones respecto al grupo tratado) en el 20,8% (IC 95%=12,6-28,9), medicamentos en el 14,2% (IC 95%=7,0-21,3), actividad física en el 5,7% (IC 95%=0,8-10,5), y el 6,6% (IC 95%=1,4-11,8) no utilizó control.

En las variables de resultado evaluadas las más usadas fueron la determinación de triglicéridos en el 52,8% (IC 95%=42,8-62,8), cHDL en el 48,1% (IC 95%=38,1-58,1), IMC 33,0% (IC 95%=23,6-42,4), glucemia 29,2% (IC 95%=20,1-38,3), presión arterial 27,4% (IC 95%=18,4-36,4), perímetro de cintura 26,4% (IC 95%=17,6-35,2), hemoglobina glucosilada 11,3% (IC 95%=4,8-17,8) y perímetro cadera 7,5% (IC 95%=2,0-13,0) (fig. 4).

En relación con la evaluación de la calidad metodológica, ningún estudio cumplió con la totalidad de criterios definidos; en los 8 criterios se obtuvo una media de 3,5 lo que indica una baja calidad metodológica; en este sentido los criterios menos reportados (o aplicados) fueron los relacionados con el cálculo del tamaño de muestra y el análisis por intención de tratar, mientras que los reportados con mayor frecuencia fueron los criterios de inclusión y exclusión, aunque con una alta variabilidad entre los estudios, y en el 86,8% de las investigaciones se refirió la aleatorización en la asignación del tratamiento.

El número de pacientes incluidos en los 106 estudios fue 10.937 en los grupos de tratamiento y 8.384 en los de

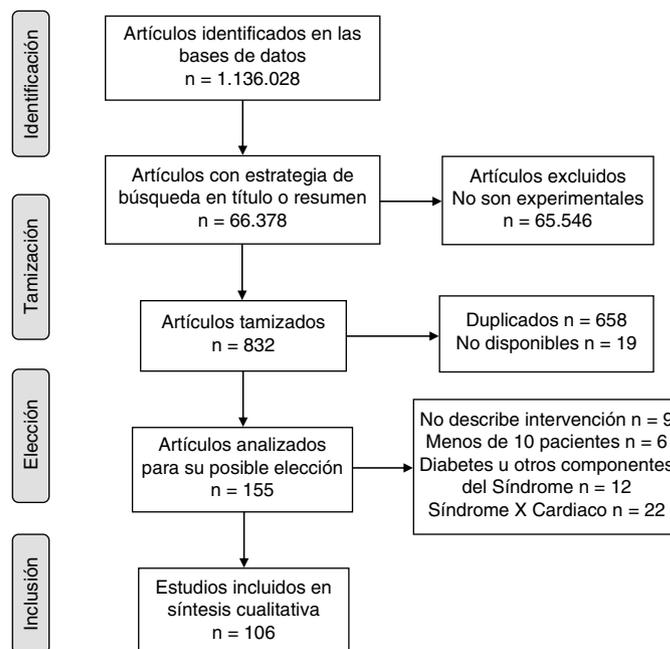
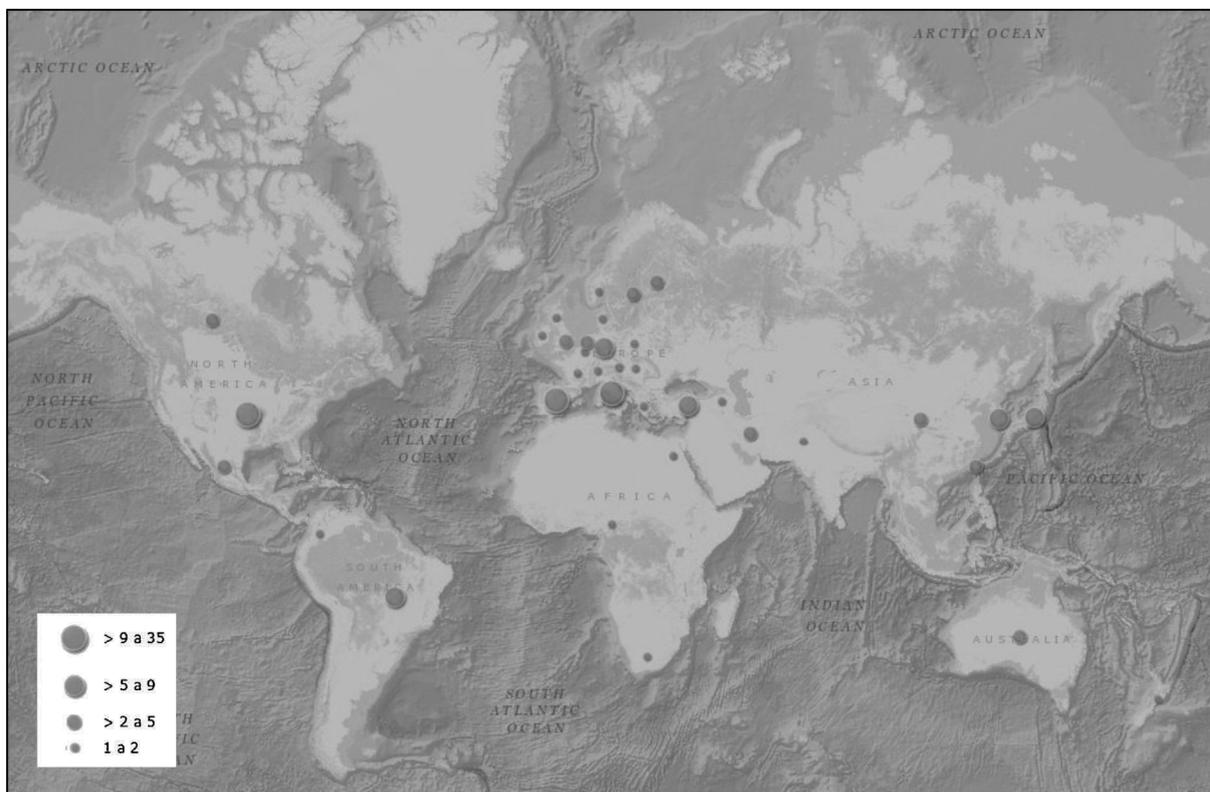


Figura 1 Algoritmo de selección de los ensayos clínicos identificados en esta revisión sistemática.

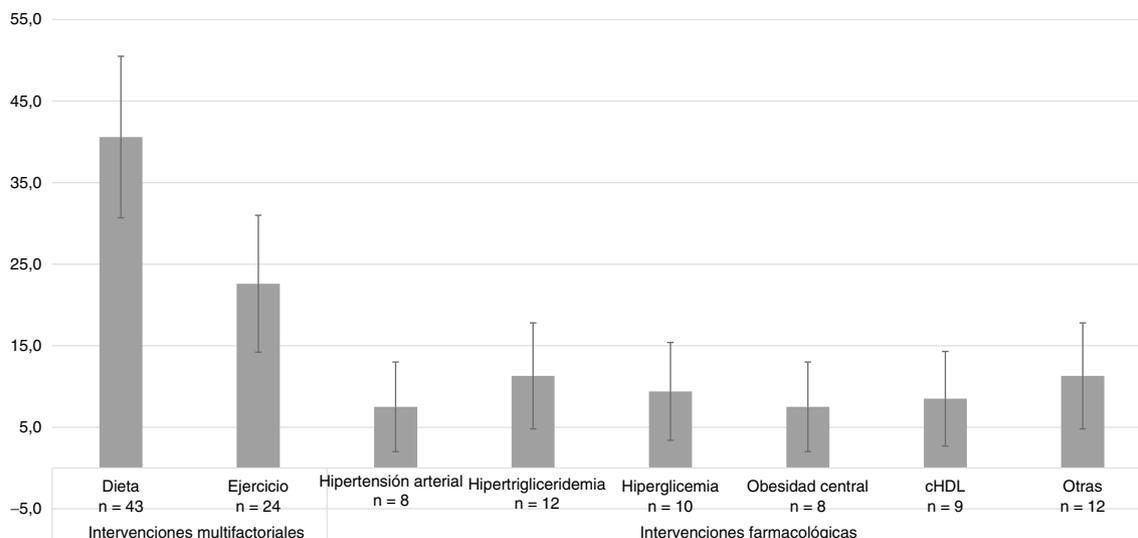


**Figura 2** Distribución porcentual de los países en que se han desarrollado ensayos clínicos para síndrome metabólico 1980-2015.

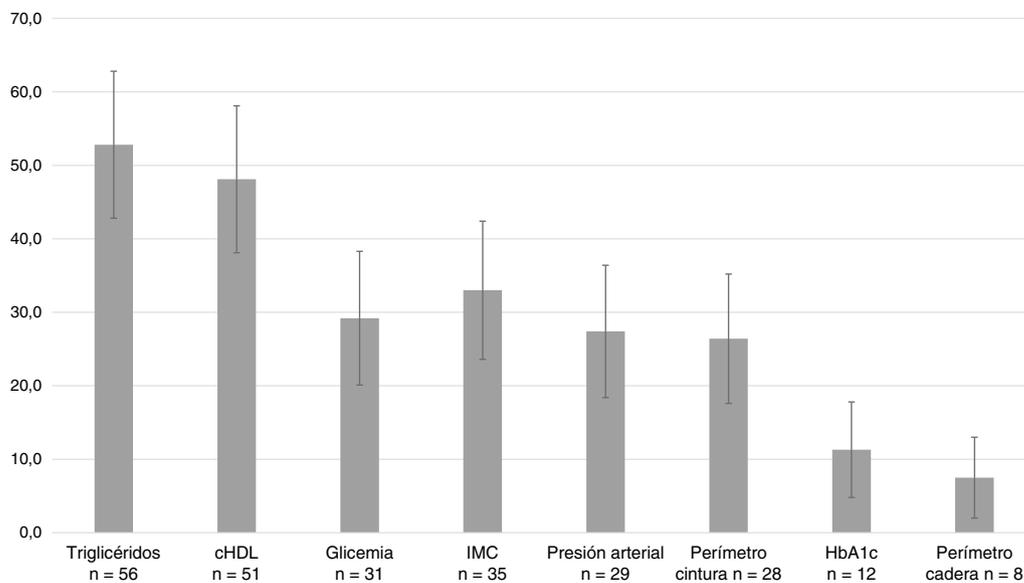
control; en la [tabla 1](#) se presenta la distribución porcentual de los pacientes incluidos según las variables de esta revisión. Se destaca que el 97% de los pacientes se incluyó en estudios posteriores al 2005; alrededor del 60% en intervenciones multifactoriales (dieta y actividad física) y en más del 50% se midieron los triglicéridos (59,0% de los pacientes intervenidos), cHDL (55,2% de los pacientes) e IMC (53,5%).

En la [tabla 2](#) se resaltan los elementos de la pregunta PICO (Población Intervención Comparación Resultado) de algunos ensayos clínicos que evaluaron diversas

intervenciones; todos los estudios incluyeron individuos con síndrome metabólico, en algunos la población presenta características adicionales como destacar la presencia de obesidad, hipertensión arterial, hipertigliceridemia e intolerancia a la glucosa<sup>17</sup> o presentar microalbuminuria<sup>24</sup>. En relación con la eficacia, las intervenciones farmacológicas para un componente del síndrome muestran resultados como los antihipertensivos para disminuir la presión arterial<sup>17</sup> o fármacos para los triglicéridos<sup>18</sup>; también se destacan las dietas combinadas con productos de extractos naturales que



**Figura 3** Distribución porcentual de las intervenciones identificadas en el estudio.



**Figura 4** Distribución porcentual de las variables de resultado usadas en los estudios.

registraron buena eficacia para diferentes variables como la glucosa, el colesterol total, el cHDL<sup>20</sup>, la hemoglobina glucosilada, el IMC, el perímetro de cintura<sup>24</sup>, así como las terapias físicas que también registraron buena eficacia para uno o más componentes del síndrome (tabla 2).

## Discusión

El síndrome metabólico se conoce desde la década de los 80 y en los 90 la OMS estableció los actuales criterios diagnósticos. A pesar de más de 30 años de numerosas investigaciones, solo países desarrollados como Estados Unidos y algunos de la Unión Europea como Italia y España se destacan en la frecuencia de publicaciones de ensayos clínicos para intervenir esta entidad; esto podría obedecer al perfil epidemiológico en algunos de los lugares enunciados, ya que la OMS ha informado que la obesidad y las dislipidemias constituyen uno de los principales motivos de carga de la enfermedad en estos países<sup>32</sup>.

Algunos datos que respaldan lo anterior son los informes de la OMS en los que se informa que más del 75% de las mujeres mayores de 30 años en países como Estados Unidos, Egipto, México, Jamaica y Nicaragua presentan sobrepeso; mientras que en el caso de los hombres mayores de 30 años se estima que más del 75% son obesos en países como Estados Unidos, Alemania, Grecia y Reino Unido<sup>32</sup>.

En contraste, existen países donde el número de publicaciones de ensayos clínicos es mínimo y se hace necesaria la generación de evidencia sobre diferentes intervenciones para el síndrome metabólico; particularmente zonas como Centroamérica y Sudamérica, África y Asia, que a pesar de presentar una elevada prevalencia de síndrome metabólico, con proporciones entre el 20 y 40%, tienen una baja frecuencia de investigación experimental sobre la eficacia de diferentes opciones terapéuticas para esta entidad<sup>33</sup>.

Por otra parte, se evidenció que la mayor proporción de estudios se concentra en los últimos cinco años, lo que implica que el desarrollo de ensayos clínicos en esta

enfermedad es relativamente reciente y con regular calidad metodológica, en la medida que la mayoría de los estudios no hacen explícitos los criterios de calidad evaluados en esta revisión. En este sentido, se debe aclarar que esta revisión no aplicó la baja calidad metodológica como criterio de exclusión dado que la intención central fue la caracterización del perfil de publicaciones, incluyendo los criterios de calidad como variables adicionales en el análisis.

Solo el 50% de los estudios evaluaron el efecto de intervenciones multifactoriales; esto constituye una limitación dado que, tratándose de un síndrome, sería deseable que los ensayos clínicos evaluaran intervenciones con efectos sobre la obesidad central y al menos dos de las condiciones definitorias de la enfermedad. En caso contrario, los estudios terminarían siendo específicos para hipertensión, hipertrigliceridemia, hiperglucemia u otro componente, pero no el síndrome metabólico *per se*. En esta misma dirección, el grupo de López et al. indica que la prevención y atención del síndrome metabólico debe ser multifactorial y dirigido a los distintos factores de riesgo que lo definen<sup>34</sup>.

Entre las intervenciones multifactoriales se destacaron la actividad física y la dieta; la primera presenta efectos favorables sobre el control glucémico, el perfil lipídico, el tejido adiposo visceral y demás componentes del síndrome, con ventajas adicionales relacionadas con los tiempos de intervención generalmente cortos (alrededor de seis semanas de intervención)<sup>35</sup>, instalaciones sencillas para su implementación y alta seguridad en el caso de prescripciones de actividad física supervisadas; aunque no deben desconocerse algunas dificultades relacionadas con la intensidad del ejercicio y la motivación a los pacientes para que incorporen una rutina de actividad física en su cotidianidad<sup>36</sup>.

Por su parte, en las intervenciones basadas en dieta se han reportado mejoras significativas en los factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares y efecto favorable sobre la presión arterial, la sensibilidad a la insulina, el perfil lipídico, las lipoproteínas, la inflamación, el estrés oxidativo y

**Tabla 1** Frecuencia de pacientes incluidos en los ensayos, según las variables independientes incluidas en la revisión

	Pacientes N = 10.937		Controles N = 8.384	
	n	%	n	%
<i>Periodo</i>				
Hasta el 2000	47	0,4	53	0,6
2001-2005	252	2,3	48	0,6
2006-2010	4.430	40,5	2.542	30,3
2011-2015	6.208	56,8	5.741	68,5
<i>Continente</i>				
América	5.694	52,1	4.436	52,9
Europa	3.569	32,6	3.041	36,3
Pacífico Occidental	858	7,8	348	4,2
África	163	1,5	171	2,0
Mediterráneo Oriental	407	3,7	133	1,6
Asia Sudoriental	384	3,5	356	4,2
<i>Intervención multifactorial</i>				
Ejercicio	2.460	22,5	1.401	16,7
Dieta	4.037	36,9	4.005	47,8
<i>Intervención farmacológica para uno de los factores</i>				
Hipertensión	634	5,8	675	8,1
Hiper glucemia	428	3,9	330	3,9
Hipertrigliceridemia	332	3,0	324	3,9
Obesidad central	2.268	20,7	551	6,6
HDL bajo	258	2,4	266	3,2
Otras	1.183	10,8	1.444	17,2
Placebo	6.663	60,9	4.050	48,3
<i>Control</i>				
Ejercicio	604	5,5	598	7,1
Dieta	2.310	21,1	2.520	30,1
Fármaco	1.122	10,3	1.147	13,7
No utilizó	340	3,1	128	1,5
<i>Variable de resultado</i>				
Glucemia	4.104	37,5	2.389	28,5
Hemoglobina glucosilada	857	7,8	633	7,6
Presión arterial	2.432	22,2	2.249	26,8
Triglicéridos	6.452	59,0	3.740	44,6
cHDL	6.038	55,2	3.347	39,9
Perímetro de cintura	4.806	43,9	1.711	20,4
IMC	5.848	53,5	2.709	32,3
Perímetro de cadera	1.073	9,8	685	8,2
Otro	3.371	30,8	2.607	31,1

la aterosclerosis carotídea<sup>37</sup>. Pese a esto, debe tenerse presente que las exigencias de las intervenciones basadas en dieta pueden resultar mucho mayores en comparación con la actividad física, en la medida que requiere un tiempo de aplicación más prolongado, mayor coste y en algunos casos alimentos poco aceptados o disponibles en algunos contextos y poblaciones<sup>38</sup>.

Finalmente, las intervenciones farmacológicas se focalizaron en uno de los componentes del síndrome, los cuales resultan eficaces para el factor al cual van dirigidos, pero con resultados insatisfactorios en los demás componentes del síndrome; es decir, no alcanzan a impactar de forma significativa la multifactorialidad del síndrome, particularmente en el componente de la obesidad central.

En relación con los controles, la mayoría de los estudios utilizó placebo. Esto constituye un tema controvertido en los ensayos clínicos dado que algunos respaldan su uso al ofrecer una respuesta más precisa y rápida sobre la eficacia y seguridad del tratamiento evaluado, mientras que otros lo cuestionan por consideraciones éticas. En este sentido, las situaciones en las que resulta éticamente aceptable el uso de placebo incluyen la ausencia de un tratamiento efectivo, uso de corta duración, si el ensayo presenta una duración en la que no se aumentan los riesgos relacionados con la enfermedad de base o se generan daños adicionales o pérdidas irreversibles<sup>39</sup>.

Entre las limitaciones de este estudio está el hecho de no poder hacer una evaluación exhaustiva de la calidad

**Tabla 2** Descripción ensayos clínicos con diferentes intervenciones para el manejo del síndrome metabólico según componentes de preguntas PICO

Estudio	Población	Intervención	Comparador	Desenlace
De Luca N <sup>17</sup>	47 T = 21 C = 26	Rilmenidina por 4 meses	Amlodipina 4 meses	Ambos disminuyen presión arterial. No hubo cambios en insulina. Glucemia disminuye con rilmenidina y aumenta en amlodipina
Mussoni L <sup>18</sup>	53 T = 26 C = 27	Gemfibrozil	Placebo	Tratamiento reduce triglicéridos, incrementa ácidos grasos y HDL
Willerson J <sup>19</sup>	181 T = 89 C = 92	Clopidogrel 75 mg/día plus aspirina 81 mg/día	Placebo plus aspirina 81 mg/día por 9 semanas	Tratamiento mejora niveles de CD40-ligando, no se hallaron diferencias en PCR, P-selectina, N-péptido natriurético terminal
Gurrola C <sup>20</sup>	73 T = 20 C <sub>1</sub> = 27 C <sub>2</sub> = 26	Dieta más extracto <i>Hibiscus sabdariffa</i>	Solo dieta. Solo extracto	Tratamiento reduce glucosa y colesterol total, aumenta cHDL
Simão A <sup>21</sup>	40 T = 20 C = 20	Ácidos grasos polinsaturados (3 g/día)	Dieta sin aceite de pescado	Tratamiento reduce triglicéridos sin incremento significativo en LDL, glucosa ni resistencia a la insulina
Basu A <sup>22</sup>	35 Organizados por tríos	Té verde (4 copas/día)	Extrato de té verde (2 cápsulas, 4 copas de agua/día). Placebo con 4 copas de agua 7 día	Tratamiento no cambia factores del síndrome ni los marcadores de inflamación (adiponectina, PCR, IL-6, IL-1 $\beta$ )
Manning P <sup>23</sup>	110 T = 34 C <sub>1</sub> = 36 C <sub>2</sub> = 40	Antioxidante $\alpha$ -ácido lipoico (ALA) (600 mg/día)	ALA + vitamina E (100 UI/día). Placebo	No se hallaron cambios significativos en glucemia, insulina, adiponectina ni marcadores de inflamación
Wang T <sup>24</sup>	60 T = 30 C = 30	Fórmula herbal de Yiqi Huaju Qingli 12 semanas	Placebo	Tratamiento disminuye IMC; perímetro de cintura, índice cintura/cadera, HbA1c, colesterol total, triglicéridos y presión arterial
Kanaya A <sup>25</sup>	135 T = 72 C = 63	Yoga 48 semanas	Estretching	Tratamiento reduce glucosa, insulina y HbA1c, y aumenta HDL. Estretching reduce triglicéridos
Kondo T <sup>26</sup>	40 T = 20 C = 20	Estimulación eléctrica con shock térmico	Estimulación eléctrica sin shock térmico	Tratamiento disminuye adiposidad visceral, glucosa, y HbA1c
Tousoulis D <sup>27</sup>	29 T = 15 C = 14	Ácidos grasos polinsaturados (2 g/día) 3 meses	Placebo (los mismos)	Tratamiento mejora la dilatación mediada por flujo, la velocidad de onda de pulso carotídeo-femoral, disminuye IL-6, triglicéridos y colesterol total
Amin F <sup>28</sup>	250	Semillas y cúrcuma, individual y combinadas por 8 semanas	Placebo	Tratamientos mejoran IMC, perímetro de cintura y porcentaje de grasa. La combinación mejora además perímetro de cadera, colesterol total, triglicéridos y glucosa
Bañuls C <sup>29</sup>	52 T = 28 C = 26	Pan con fibra, L-carnitina 12 sem	Placebo en personas sin el síndrome	Tratamiento reduce insulina, péptico C y LDL
Kim C <sup>30</sup>	48	Entrenamiento físico 16 semanas y dieta	Pre- y postest	El tratamiento fue eficaz para el peso, grasa visceral y perímetro de cintura
Pérez-Idárraga A <sup>31</sup>	59 T = 30 C = 29	Rumba aeróbica 60 min/3 días/sem Fortalecimiento muscular 30 min/3 días/sem; Educación nutricional 2 horas/sem	Cuidados convencionales por 12 semanas (igual que la intervención)	Tratamiento disminuye presión arterial, aumenta consumo de oxígeno y fuerza muscular. No se halló efecto para variables metabólicas ni marcadores inflamatorios

IL: interleucina; PCR: proteína C reactiva.

metodológica debido a la alta variabilidad en los reportes de la metodología y los resultados de los estudios incluidos, probablemente por usar una ventana de tiempo muy amplia para esta revisión. Además, muchos estudios no ampliaban puntos del diseño que permitiesen su clasificación según sus objetivos (fase I, II, III o IV), métodos (controlado o no), estructura del tratamiento (paralelo, sucesivo, factorial, de equivalencia, etc.) tipo de asignación (fija, dinámica, adaptativa), entre otras características de los ensayos clínicos. Estas limitaciones podrían constituirse en recomendaciones para mejorar el reporte de los estudios clínicos en síndrome metabólico.

Como conclusión, se evidenció que los estudios sobre eficacia terapéutica para el síndrome metabólico son escasos y se concentran en el último quinquenio y en países de altos ingresos. Los ensayos sobre intervenciones que impactan tres o más factores y evalúan varios desenlaces son reducidos, destacándose las intervenciones del estilo de vida (dieta y actividad física) como las de mayor importancia para impactar la multifactorialidad del síndrome.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Consenso Latinoamericano de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD). Epidemiología, diagnóstico, control, prevención y tratamiento del síndrome metabólico en adultos. *Revista ALAD*. 2010;18(1):25-45.
2. Zimmet P, Alberti G, Shaw J. Nueva definición mundial de la FID del síndrome metabólico: Argumentos y resultados. *Diabetes Voice*. 2005;50(3):31-3.
3. López P. Tratamiento de la hipertensión arterial en el paciente con síndrome metabólico. *Rev. Colomb. Cardiol*. 2010;17(1):22-7.
4. Lizazaburu J. Síndrome metabólico: concepto y aplicación práctica. *An Fac med*. 2013;74(4):315-20.
5. Gómez L. Las enfermedades cardiovasculares: un problema de salud pública y un reto global. *Biomédica*. 2011;31(4):469-73.
6. García J, García A, Rodríguez G, Gálvez A. Dimensión económica del sobrepeso y la obesidad como problemas de salud pública. *Salud Tab*. 2010;16(1):891-5.
7. Elías L, Domínguez Y, Trimiño A, de Armas Y. Epidemiología y prevención del síndrome metabólico. *Rev Cubana Hig Epidemiol*. 2012;50(2):250-6.
8. López M, Sosa M, Labrousse N. Síndrome metabólico. *Rev Postgrado la Vía Cátedra Med*. 2007;174:12-5.
9. Navarro E, Vargas R. Síndrome metabólico en el suroccidente de Barranquilla (Colombia). *Salud Uninorte*. 2008;24(1):40-52.
10. Barrera M, Pinilla A, Cortés E, Mora G, Rodríguez M. Síndrome metabólico: una mirada interdisciplinaria. *Rev. Col. Cardiol*. 2008;15(3):111-26.
11. Vazquez C, Botella J, Corella D, Fiol M, Lage M, Lurbe E, et al. White fish reduces cardiovascular risk factors in patients with metabolic syndrome: the WISH-CARE study, a multicenter randomized clinical trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014;24(3):328-35.
12. Gomez R, Jansen S, Baca A, Mancera J, Tinahones F, Bernal M. Effects of a long-term lifestyle intervention program with Mediterranean diet and exercise for the management of patients with metabolic syndrome in a primary care setting. *Eur J Intern Med*. 2015;26(5):317-23.
13. Blüher S, Petroff D, Wagner A, Warich K, Gausche R, Klemm T, et al. The one year exercise and lifestyle intervention program KLAKS: Effects on anthropometric parameters, cardiometabolic risk factors and glycemic control in childhood obesity. *Metabolism*. 2015;63(3):422-30.
14. Valvano A, Bosso G, Apuzzi V, Riccone F, Saccà L, Oliviero U. Mesoglycan improves vascular reactivity and insulin sensitivity in patients with metabolic syndrome. *Atherosclerosis*. 2015;243(2):407-13.
15. Higgins JPT, Green S. (editors). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0* [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011 [consultado 26 Nov 2015]. Disponible en: [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org)
16. Urrutia G, Bonfill X. Declaración PRISMA. Una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Medicina Clínica*. 2010;135(11):507-11.
17. De Luca N, Izzo R, Fontana D, Iovino G, Argenziano L, Vecchione C, et al. Haemodynamic and metabolic effects of rilmenidine in hypertensive patients with metabolic syndrome X. A double-blind parallel study versus amlodipine. *J Hypertens*. 2000;18(10):1515-22.
18. Mussoni L, Mannucci L, Sirtori C, Pazzucconi F, Bonfardeci G, Cimminiello C, et al. Effects of gemfibrozil on insulin sensitivity and on haemostatic variables in hypertriglyceridemic patients. *Atherosclerosis*. 2000;148(2):397-406.
19. Willerson JT, Cable G, Yeh ET, PROCLAIM Investigators. PROCLAIM: pilot study to examine the effects of clopidogrel on inflammatory markers in patients with metabolic syndrome receiving low-dose aspirin. *Tex Heart Inst J*. 2009;36(6):530-9.
20. Gurrola-Díaz CM, García-López PM, Sánchez-Enríquez S, Troyo-Sanromán R, Andrade-González I, Gómez-Leyva JF. Effects of Hibiscus sabdariffa extract powder and preventive treatment (diet) on the lipid profiles of patients with metabolic syndrome (MeSy). *Phytomedicine*. 2010;17(7):500-5.
21. Simão AN, Godeny P, Lozovoy MA, Dichi JB, Dichi I. Effect of n-3 fatty acids in glycemic and lipid profiles, oxidative stress and total antioxidant capacity in patients with the metabolic syndrome]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2010;54(5):463-9.
22. Basu A, Du M, Sanchez K, Leyva MJ, Betts NM, Blevins S, et al. Green tea minimally affects biomarkers of inflammation in obese subjects with metabolic syndrome. *Nutrition*. 2011;27(2):206-13.
23. Manning PJ, Sutherland WH, Williams SM, Walker RJ, Berry EA, de Jong SA, et al. The effect of lipoic acid and vitamin E therapies in individuals with the metabolic syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013;23(6):543-9.
24. Wang TZ, Chen Y, He YM, Fu XD, Wang Y, Xu YQ, et al. Effects of chinese herbal medicine Yiqi Huaju Qingli Formula in metabolic syndrome patients with microalbuminuria: a randomized placebo-controlled trial. *J Integ Med*. 2013;11(3):175-83.
25. Kanaya AM, Araneta MR, Pawlowsky SB, Barrett-Connor E, Grady D, Vittinghoff E, et al. Restorative yoga and metabolic risk factors: the Practicing Restorative Yoga vs. Stretching for the Metabolic Syndrome (PRYSMS) randomized trial. *J Diabetes Complications*. 2014;28(3):406-12.
26. Kondo T, Ono K, Kitano S, Matsuyama R, Goto R, Suico MA, et al. Mild electrical stimulation with heat shock reduces visceral adiposity and improves metabolic abnormalities in subjects with metabolic syndrome or type 2 diabetes: randomized crossover trials. *EBioMedicine*. 2014;1(1):80-9.
27. Tousoulis D, Plastiras A, Siasos G, Oikonomou E, Verveniotis A, Kokkou E, et al. Omega-3 PUFAs improved endothelial function and arterial stiffness with a parallel antiinflammatory effect in adults with metabolic syndrome. *Atherosclerosis*. 2014;232(1):10-6.
28. Amin F, Islam N, Anila N, Gilani AH. Clinical efficacy of the co-administration of Turmeric and Black seeds (Kalongi) in metabolic syndrome - a double blind randomized controlled

- trial - TAK-MetS trial. *Complement Ther Med*. 2015;23(2):165-74.
29. Bañuls C, Rovira S, Monzó N, Solá E, Viadel B, Víctor V, et al. The consumption of a bread enriched with dietary fibre and l-carnitine improves glucose homeostasis and insulin sensitivity in patients with metabolic syndrome. *Journal of Cereal Science*. 2015;64:159-67.
  30. Kim CJ, Schlenk EA, Kang SW, Park JB. Effects of an internet-based lifestyle intervention on cardio-metabolic risks and stress in Korean workers with metabolic syndrome: a controlled trial. *Patient Educ Couns*. 2015;98(1):111-9.
  31. Pérez-Idárraga A, Valencia Gómez K, Gallo Villegas J, Arenas Sosa M, Quintero Velásquez M. Intervención con rumba y educación nutricional para modificar factores de riesgo cardiovascular en adultos con síndrome metabólico. *Rev Panam Salud Publica*. 2015;37(1).
  32. Hajat C, Shather Z. Prevalence of metabolic syndrome and prediction of diabetes using IDF versus ATPIII criteria in a Middle East population. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012;98(3):481-6.
  33. Da Silva C, Ribeiro J, Canto J, da Silva R, Silva G, Botura E, et al. High-intensity aerobic training improves endothelium-dependent vasodilation in patients with metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012;95(2):237-45.
  34. Hastert T, Gong J, Campos H, Baylin A. Physical activity patterns and metabolic syndrome in Costa Rica. *Prev Med*. 2015;70:39-45.
  35. Deedwania P, Hunninghake D, Bays H, Jones P, Caín V, Blasetto J, et al. Effects of rosuvastatin, atorvastatin, simvastatin, and pravastatin on atherogenic dyslipidemia in patients with characteristics of the metabolic syndrome. *Am J Cardiol*. 2005;95(3):360-6.
  36. Lindholm Ibsen H, Dahlof B, Devereux R, Beevers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002;359(9311):1004-10.
  37. Derosa G, D'Angelo A, Ragonesi P, Ciccarelli C, Piccinni M, Pricolo F, et al. Metabolic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with diabetes and metabolic syndrome treated with metformin. *Intern Med J*. 2007;37(2):79-86.
  38. Villaseñor I, Cabrera C. La bioética y el uso de placebo en ensayos clínicos controlados. *Rev Med IMSS*. 2003;41(1):65-73.
  39. Celedón C. Criterios para el uso del placebo: Aspectos éticos. *Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello*. 2008;68(3):275-8.