

Hipertensión arterial en el paciente dislipémico

P. Cía^a, P. Armario^b, L. Badimón^c, J. Redón^d, Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA) y SEELHA

^aHospital Clínico Universitario. Zaragoza. ^bServei de Medicina Interna. Creu Roja de Cataluña. ^cDepartamento IIBB. Centro de Investigación Cardiovascular. CSIC-HSCSP. Universitat Autònoma de Barcelona. ^dServicio de Medicina Interna. Hospital Clínico de Valencia.

Epidemiología de la asociación hipertensión arterial-dislipoproteinemia

Es conocido desde los estudios de Framingham¹ y PROCAM² que la prevalencia de hipercolesterolemia es mayor en la población hipertensa que en la normotensa. De dichos estudios se deduce que el 35% de hipertensos mayores de 40 años presenta concentraciones de colesterol en mg/dl superiores a 250, llegando a un 81% la proporción de los hipertensos con colesterolemias superiores a 200 mg/dl. Estas proporciones son semejantes a las detectadas en nuestro país, donde más del 30% de los hipertensos presenta cifras de colesterolemia superiores a 240 mg/dl^{3,4}. Esta asociación es frecuente también cuando se considera la población de hipertensos en tratamiento⁵. Teniendo en cuenta que aproximadamente un 35% de episodios cardiovasculares pueden estar causados por hipertensión⁶ resulta de mayor importancia tener en cuenta la asociación de factores de riesgo en estos pacientes. También los estudios que observan las tendencias poblacionales encuentran relación entre hipertensión y dislipoproteinemia y, así, en la población de Karelia del Norte se aprecia cómo la media de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) se incrementa en relación con la puesta en marcha de cuidados para el perfil lipídico, pero no aumenta en el grupo de varones hipertensos que no cuidan su hipertensión arterial⁷. Por otra parte, a pesar del tratamiento, la tasa de cHDL permaneció más baja entre los hipertensos. Pueden encontrarse también peculiaridades relacionadas con el sexo en cuanto a la asociación entre hipertensión arterial e hipercolesterolemia, como ocurre en un reciente estudio de población mexicana, donde se ha encontrado una asociación significativa entre hipertensión y colesterol total, colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y triglicéridos en las mujeres⁸. En dicha población, entre los hipertensos se ha hallado una asociación del 41% con hipercolesterolemia y del 50% con hipertrigliceridemia, lo que vuelve a poner de manifiesto la importancia de los factores de riesgo asociados.

La relación entre hipertensión e hipercolesterolemia resulta ser continua en el estudio TRÖMSO, lo que ya sugiere una relación patogénica entre ambas variables⁹. Cuando se estudian las poblaciones desde el punto de vista de la hipercolesterolemia, también se encuentra que los valores de la presión arterial de la población hipercolesterolemica resultan ser superiores a los de la normocolesterolémica, lo que revela que la relación entre cifras de colesterol y de presión arterial es mayor para la presión arterial sistólica que para la diastólica⁹. Sabemos, por otra parte, que la proporción de dislipémicos entre los hijos de padres hipertensos supera a la prevalencia de dislipémicos en la población general¹⁰. La prevalencia de hipercolesterolemia, definida por una cifra de colesterol total $\geq 240-250$ mg/dl, en la población adulta de algunas comunidades españolas es próxima al 20%¹¹, y si incluimos a los sujetos con hipercolesterolemia límite (colesterol de 200-250 mg/dl), la prevalencia se eleva de forma considerable.

El grado de conocimiento, tratamiento y control de la hipercolesterolemia es muy bajo, similar a lo que ocurre con la hipertensión, tanto en nuestro país como en otras áreas¹², por lo que dicha situación debería mejorarse. Datos recientemente publicados procedentes de los EE.UU. (Minnesota Heart Survey) han puesto de manifiesto una notable mejoría en el grado de diagnóstico y tratamiento de las dislipemias cuando se comparan los datos de 1980-1982 con los de 1990-1992¹³. La reciente evidencia, bien documentada, sobre el beneficio del tratamiento de las dislipemias en la prevención primaria y secundaria del ictus ha reforzado aún más el papel del manejo de este factor de riesgo en la prevención de las enfermedades cardiovasculares^{14,15}, por lo que ha sido incorporado en las guías de recomendaciones para la prevención del ictus¹⁶.

Diversos estudios epidemiológicos han puesto de manifiesto la mayor prevalencia de alteraciones lipídicas en hipertensos con respecto a sujetos normotensos. Los hipertensos tienden a presentar una prevalencia más alta de elevación de las concentraciones de cLDL y de triglicéridos, así como unas concentra-

Tabla 1. Definiciones y clasificación de los valores de presión arterial*

Categoría	Sistólica (mmHg)	Diastólica (mmHg)
Óptima	< 120	< 80
Normal	< 130	< 85
Normal-alta	130-139	85-89
Hipertensión de grado 1 (ligera)	140-159	90-99
Subgrupo: límitrofe (<i>borderline</i>)	140-149	90-94
Hipertensión de grado 2 (moderada)	160-179	100-109
Hipertensión de grado 3 (grave)	≥ 180	≥ 110
Hipertensión sistólica aislada	≥ 140	< 90
Subgrupo: límitrofe (<i>borderline</i>)	140-149	< 90

*Cuando la presión arterial sistólica y diastólica de un paciente se sitúan en categorías diferentes debe aplicarse la categoría superior. (Tomada de OMS/SIH²³.)

ciones inferiores de cHDL, de manera que la relación colesterol total/cHDL es desfavorable¹⁷. Existe una correlación positiva y consistente entre ambos factores de riesgo, lo que sugiere que existe una interrelación entre ambos. Aunque el mecanismo de esta interrelación no es bien conocido, es probable que pueda ser explicado por mecanismos genéticos aún no bien elucidados. A favor de ello iría la hipertensión familiar dislipémica descrita por Williams et al¹⁸. Otros mecanismos que pueden intervenir en esta relación serían el incremento del tono adrenérgico o la resistencia a la insulina, que a su vez podrían estar interrelacionados¹⁹. Estas alteraciones lipídicas están ya presentes en sujetos con hipertensión ligera no tratados farmacológicamente, tanto la elevación del colesterol total y LDL²⁰ como el descenso del cHDL²¹ y ha sido observado también en jóvenes con hipertensión límite²².

Estudio diagnóstico

La historia clínica debería incluir los siguientes datos:

- La duración conocida y los valores de la presión arterial elevada.
- Historia de síntomas familiares de enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca, enfermedad vascular periférica, enfermedad renal, diabetes mellitus, dislipemia, otras enfermedades asociadas, gota o disfunciones sexuales.
- Historia familiar de hipertensión arterial, enfermedad coronaria prematura, ictus, diabetes mellitus, dislipemia o enfermedad renal.
- Síntomas que sugieran causas de hipertensión arterial.
- Historia de cambios de peso reciente, actividad física en horas libres y hábito tabáquico.
- Valoración de la dieta, incluida la ingesta de sodio, alcohol, grasas saturadas y cafeína.

– Historia de todas las medicaciones prescritas o tomadas anteriormente, productos de herboristería y fármacos no autorizados, algunos de los cuales pueden elevar la presión arterial o interferir en la eficacia de los fármacos antihipertensivos.

– Resultados y reacciones adversas de tratamientos antihipertensivos o hipolipemiantes previos.

– Factores ambientales y psicosociales (p. ej., situación familiar, situación laboral, nivel educacional) que puedan influir en el control de la presión arterial.

– Datos de hipertensión secundaria.

Valoración clínica del paciente con hipertensión y dislipemia

Siguiendo las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud y de la Sociedad Internacional de Hipertensión (OMS/SIH)²³ y del JNC-VI²⁴, la evaluación clínica del paciente hipertenso debe realizarse teniendo en cuenta 4 objetivos:

1. Confirmar la presencia de una elevación crónica de la presión arterial y determinar su grado (tabla 1).

2. Descartar o identificar causas secundarias de hipertensión.

3. Determinar la posible presencia de lesiones de órganos diana y cuantificar su importancia.

4. Buscar otros posibles factores de riesgo cardiovascular y trastornos clínicos que puedan influir en el pronóstico y en el tratamiento (tabla 2).

Por lo que respecta a la evaluación clínica de la dislipemia, la finalidad es:

– Determinar si la dislipemia es secundaria a dieta, enfermedad (diabetes mellitus, hipotiroidismo, síndrome nefrótico, enfermedad colestásica)²⁵ o fármacos²⁶.

– Valorar si está presente una alteración genética del colesterol; esto implicaría la necesidad de evaluar a otros miembros de la familia.

– Valorar el riesgo global de padecer enfermedad cardiovascular.

Para todo ello es necesario realizar una historia clínica y una exploración física completa, una determinación correcta en condiciones estandarizadas de la presión arterial y unas pruebas de laboratorio y exploraciones complementarias mínimas^{23,24}.

La exploración física inicial debería incluir los siguientes datos:

– Dos o más mediciones de la presión arterial en condiciones estandarizadas, separadas entre sí por

Tabla 2. Factores que influyen en el pronóstico

Factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares	Lesión de órganos diana ^a	Trastornos clínicos asociados ^b
I. Utilizados para la estratificación del riesgo Valores de presión arterial sistólica y diastólica (grados 1-3) Varones de edad > 55 años Mujeres de edad > 65 años Tabaquismo Colesterol total > 6,5 mmol/l (250 mg/dl) Diabetes Antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura	Hipertrofia ventricular izquierda (electrocardiograma, ecocardiografía o radiografía) Proteinuria y/o elevación leve de la concentración de creatinina en plasma (1,2-2,0 mg/dl)	Enfermedad vascular cerebral Accidente vascular cerebral isquémico Hemorragia cerebral Accidente isquémico transitorio Cardiopatía Infarto de miocardio Angina Revascularización coronaria Insuficiencia cardíaca congestiva
II. Otros factores que influyen negativamente en el pronóstico Colesterol HDL reducido Colesterol LDL elevado Microalbuminuria en la diabetes Intolerancia a la glucosa Obesidad Estilo de vida sedentario Fibrinógeno elevado Grupo socioeconómico de alto riesgo Grupo étnico de alto riesgo Región geográfica de alto riesgo	Signos ecográficos o radiológicos de la presencia de una placa aterosclerótica (arterias carótidas, ilíacas y femorales, aorta) Estenosis focal o generalizada de las arterias retinianas	Nefropatía Nefropatía diabética Insuficiencia renal (concentración de creatinina en plasma > 2,0 mg/dl) Enfermedad vascular Aneurisma disecante Arteriopatía sistémica Retinopatía hipertensiva avanzada Hemorragias o exudados Edema de papila

^a“Lesión de órganos diana” corresponde a la que anteriormente se denominaba hipertensión de estadio 2 de la OMS. ^b“Trastornos clínicos asociados” corresponde a lo que anteriormente se denominaba hipertensión de estadio 3 de la OMS. (Tomada de OMS/SIH²³.)

un intervalo de 2 min, con el paciente en posición supina o sentado y después de haber estado de pie durante 2 min.

– Verificación en el brazo contrario (si los valores son diferentes deberá utilizarse el valor más elevado).

– Medición de la altura, peso y circunferencia de la cintura.

– Examen de fondo de ojo para descartar la existencia de retinopatía hipertensiva (es decir, estrechamiento arteriolar, constricción arteriolar focal, cruces arteriovenosos, hemorragias y exudados, y edema de papila).

– Examen del cuello para descartar la presencia de soplos en las carótidas, venas distendidas o aumento del tamaño de la glándula tiroides.

– Examen del corazón para buscar posibles anormalidades de ritmo y frecuencia, hipertrofia, aumento de tamaño, soplos, chasquidos, tercer y cuarto ruidos.

– Auscultación pulmonar para descartar la existencia de posibles estertores o evidencia de broncoespasmo.

– Examen abdominal para buscar posibles soplos, aumento del tamaño de los riñones, masas o pulsación aórtica anormal.

– Examen de las extremidades para buscar una posible disminución de los pulsos periféricos o ausencia de éstos, soplos o edemas.

– Examen físico para buscar posibles xantomas o xantelasmias.

– Exploración neurológica.

Los análisis y pruebas complementarias mínimas a realizar serían las siguientes:

– Análisis de orina para la detección de sangre, proteínas y glucosa.

– Análisis de sangre que incluya determinaciones de sodio, potasio, creatinina, calcio, glucosa en ayunas y perfil lipídico: colesterol total, cHDL, triglicéridos y cálculo del cLDL.

– Electrocardiograma.

Quedarían como opcionales^{23,24}, en función de la valoración clínica, la solicitud de:

– Otras pruebas de laboratorio como ácido úrico, calcio sérico, TSH, estudio de renina y aldosterona en plasma, aclaramiento de creatinina, microalbuminuria, proteinuria de 24 h, sodio urinario y la determinación de catecolaminas (metanefrinas) en orina de 24 h.

– Ecocardiograma.

– Ecografía vascular.

Diagnóstico de hipertensión arterial

La presión arterial se caracteriza por unas amplias variaciones espontáneas, por lo que el diagnóstico debe basarse en múltiples determinaciones de la presión arterial obtenidas en momentos distintos²³.

La toma de la presión arterial debe realizarse con el paciente sentado y mediante un esfigmomanómetro de mercurio u otro dispositivo no invasivo. La exactitud de los aparatos que no son de mercurio debe garantizarse mediante la comparación con los valores obtenidos simultáneamente con un esfigmomanómetro de mercurio. Dado que la utilización de dichos aparatos está aumentando de forma notable, su calibrado y exactitud debe adquirir una importancia creciente.

La OMS y la SIH han realizado las siguientes recomendaciones para la adecuada medida de la presión arterial²³:

- Dejar que el paciente permanezca sentado durante unos minutos, en un lugar tranquilo y silencioso, antes de iniciar la determinación de la presión arterial.
- Utilizar un manguito estándar, de un tamaño de 12-13 x 25 cm, un manguito mayor para los brazos adiposos y menor para los niños.
- La aparición de los ruidos de Korotkoff coincide con la presión arterial sistólica. Para la determinación de la presión arterial diastólica se utiliza la fase 5 de los ruidos de Korotkoff (desaparición).
- Determinar la presión arterial en ambos brazos en la primera visita si existen indicios de una enfermedad vascular periférica.
- Determinar la presión arterial en bipedestación en los individuos ancianos, los pacientes diabéticos y en otros trastornos en los que es frecuente la hipotensión ortostática.
- Colocar el manguito del esfigmomanómetro a la altura del corazón, sea cual sea la posición del paciente.

Diagnóstico de dislipemia

Las dislipemias son un tipo de alteración que cursan de forma asintomática y que suelen detectarse y diagnosticarse gracias a las pruebas de laboratorio. Las principales recomendaciones científicas acerca de la prevención primaria y secundaria de las enfermedades cardiovasculares y de la aterosclerosis se basan en las concentraciones de cLDL o en las relaciones entre colesterol total/cHDL. Por este motivo, en los sujetos con hipertensión se debe realizar un perfil lipídico completo a fin de valorar el riesgo cardiovascular global total.

Dado que el diagnóstico se basa en el laboratorio, se hace indispensable disponer de métodos

normalizados para la medición de los diferentes parámetros lipídicos con el objetivo de que sean útiles para la toma de decisiones de intervención en dichos pacientes. Como todas las mediciones de laboratorio, las determinaciones de lípidos están sometidas a tres tipos de fuentes de variación: la variabilidad preanalítica, la analítica y la postanalítica. Este tema ha sido desarrollado recientemente por Gómez Gerique et al²⁷ y al que nos remitimos.

Las principales recomendaciones de la Sociedad Española de Química Clínica para la determinación lipídica han sido recogidas en un documento publicado de forma conjunta por las Sociedades Españolas de Arteriosclerosis, de Medicina Interna y de la Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial²⁸.

La variabilidad intraindividual es difícilmente minimizable, pero debe ser conocida para poder valorar su impacto en la interpretación de pruebas analíticas. En general, se puede asumir que la variabilidad intraindividual del colesterol es de aproximadamente un 6%, la de los triglicéridos del 20-34% y la del cHDL del 8-10%²⁸. Por ello, para el diagnóstico de dislipemia se considera imprescindible realizar dos determinaciones, y mejor tres, separadas por un intervalo de 3 semanas.

Valoración de la afectación de órganos diana en la hipertensión

La presencia de afectación de órganos diana es frecuente en la hipertensión arterial moderada o severa. Pero, incluso en la hipertensión ligera, existe un subgrupo de sujetos con afectación temprana de órganos diana que se valora mediante pruebas con suficiente nivel de sensibilidad, las cuales estarían indicadas únicamente en un subgrupo de sujetos en los que se necesite efectuar una valoración precisa del riesgo cardiovascular para tomar decisiones terapéuticas según los resultados. La existencia de esta enfermedad preclínica puede anteceder a la aparición de acontecimientos mórbidos, como han puesto de manifiesto diversos estudios²⁹. La mayor parte de información deriva de:

– Estudios ecocardiográficos³⁰: La medida de la masa ventricular izquierda a partir de las medidas ecocardiográficas es un método más sensible que la medición ECG y está validada en estudios necrópsicos³¹. El estudio de Framingham y otros estudios han revelado que la presencia de hipertrofia ecocardiográfica es un factor de riesgo independiente de padecer episodios cardiovasculares³². No sólo el aumento de la masa o del índice de masa ventricular izquierda incrementa el riesgo, sino

Tabla 3. Estratificación del riesgo para cuantificar el pronóstico

Otros factores de riesgo y antecedentes patológicos	Presión arterial (mmHg)		
	Grado 1 (hipertensión ligera) PAS 140-150 o PAD 90-99	Grado 2 (hipertensión moderada) PAS 160-179 o PAD 100-109	Grado 3 (hipertensión grave) PAS \geq 180 o PAD \geq 110
I. Ausencia de otros factores de riesgo	Riesgo bajo	Riesgo medio	Riesgo alto
II. Uno o dos factores de riesgo (excluyendo diabetes mellitus)	Riesgo medio	Riesgo medio	Riesgo muy alto
III. Tres o más factores de riesgo o LOD ^a o DM ^b	Riesgo alto	Riesgo alto	Riesgo muy alto
IV. TCA ^c	Riesgo muy alto	Riesgo muy alto	Riesgo muy alto

Estratificación del riesgo (riesgo habitual de accidente cerebrovascular o infarto de miocardio a 10 años): riesgo bajo = inferior al 15%; riesgo medio = aproximadamente un 15-20%; riesgo alto = aproximadamente un 20-30%; riesgo muy alto = 30% o superior.

^aLOD: lesión de órganos diana (tabla 2). ^bDM: diabetes mellitus. ^cTCA: trastornos clínicos asociados, incluyendo la enfermedad cardiovascular clínica o la nefropatía (tabla 2). (Tomada de OMS/SIH²³.)

también la alteración de la geometría cardíaca, determinada mediante el aumento del llamado grosor relativo de la pared³³.

– Valoración de la microalbuminuria, definida como la presencia de una excreción urinaria de albúmina entre 30-300 mg/24 h³⁴. Dada su variabilidad deben ser positivas al menos dos de tres determinaciones.

– Valoración de los pacientes con estenosis carotídea asintomática, pues el incremento del grosor de la íntima y de la media de la carótida se asocia con un aumento del riesgo de infarto de miocardio y de accidente vasculocerebral³⁵. Por otra parte, no hay que olvidar que existe una fuerte asociación entre aterosclerosis de la arteria renal (causa de hipertensión secundaria) y aterosclerosis carotídea³⁶. No obstante, no existe aún consenso sobre la necesidad de realizar un estudio mediante ecografía Doppler carotídea en los sujetos con hipertensión y/o dislipemia de alto riesgo que no han padecido un acontecimiento cardiovascular, aunque sí existen guías sobre la actitud a seguir ante un paciente con enfermedad asintomática de la carótida³⁷.

Estratificación del riesgo y cálculo del riesgo global

Es bien conocido el papel de la hipertensión arterial como factor de riesgo de enfermedad coronaria, pero sólo una cuarta parte de los acontecimientos coronarios tienen lugar en sujetos hipertensos, por lo que la hipertensión aislada es un débil predictor del riesgo individual de padecer enfermedad coronaria. Por otra parte, es bien conocido que existe una agregación de factores de riesgo en los pacientes con hipertensión y dislipemia³⁸, incluso en sujetos jóvenes³⁹. Por ello, la predicción del riesgo cardiovascular, y por consiguiente la mayor o menor agresividad en el abordaje terapéutico, irá en función del riesgo cardiovascular global⁴⁰. La predicción del riesgo de enfermedad cardiovascular

lar, y por consiguiente el abordaje terapéutico, mejorarán notablemente si se tienen en cuenta el conjunto de factores de riesgo cardiovascular, como se ha aconsejado en las últimas recomendaciones para el manejo de la hipertensión de la Organización Mundial de la Salud y por la Sociedad Internacional de Hipertensión (OMS/SIH)²³, así como de los EE.UU.²⁴ y de diferentes sociedades científicas europeas⁴¹.

La OMS y la SIH²³ incluyen cuatro grupos de riesgo cardiovascular (bajo, medio, alto y muy alto), introduciendo en cada categoría un margen de riesgo absoluto de enfermedad cardiovascular a los 10 años (tabla 3). El riesgo bajo expresado en esta tabla equivaldría a un riesgo absoluto de enfermedad cardiovascular a los 10 años menor del 15%, el riesgo medio un riesgo menor del 20%, el riesgo alto un riesgo entre el 20 y el 30%, y un riesgo muy alto el superior al 30%.

La mayoría de formas de calcular el riesgo cardiovascular se basan fundamentalmente en lo que respecta al riesgo coronario. Se han propuesto diversos modelos. El primero de ellos, simple pero importante, es cuantificar el número de factores de riesgo, como podemos observar en la tabla 4⁴². Otra forma sería la estimación del riesgo de padecer una enfermedad coronaria a los 5 y 10 años, aconsejando la intervención cuando dicho riesgo sea \geq 10% a los 5 años o \geq 20% a los 10 años. Finalmente, diversas sociedades científicas europeas han propuesto un sistema de cálculo de riesgo expresado en unas tablas con distinto color según el riesgo⁴¹. Independientemente de la forma utilizada, la estratificación del riesgo permite al médico tomar una decisión individualizada basada en el nivel de riesgo, optando por la estrategia con una mejor relación coste-efectividad. A su vez, conseguiría que los pacientes, al estar mejor informados, participaran de manera más activa en la toma de

Tabla 4. Principales factores de riesgo de padecer enfermedad coronaria

Colesterol LDL ≥ 160 mg/dl (4,2 mmol/l)
Colesterol HDL < 35 mg/dl (0,9 mmol/l)
Hipertensión arterial (≥ 140/90* mmHg o medicación antihipertensiva)
Hábito tabáquico
Diabetes
Historia familiar de infarto de miocardio o muerte súbita antes de los 55 años en un familiar varón (padre o hermano) y antes de los 65 años en una familiar mujer (madre o hermana)
Varón ≥ 45 años de edad
Mujer ≥ 55 años de edad
Restar un factor de riesgo si el colesterol HDL es > 60 mg/dl (1,6 mmol/l)

*Confirmado en varias medidas en ocasiones distintas
NCEP ATP II.1993. Circulation 1994; 89: 1329-1445⁴².

decisiones clínicas y se mejorarían el seguimiento del tratamiento no farmacológico, los cambios en el estilo de vida y la observancia de la medicación.

Indicaciones terapéuticas

Medidas de estilo de vida no farmacológicas

Tanto desde los documentos de consenso elaborados por las Sociedades Española de Arteriosclerosis, de Hipertensión Arterial y de Cardiología²⁸ como desde las más recientes recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud en 1999²³ se insiste en unos aspectos fundamentales para la prevención de riesgo cardiovascular:

- Reducción del peso.
- Proporción adecuada de lípidos en la dieta.
- Reducción de la ingesta de sal.
- Moderación en la toma de bebidas alcohólicas.
- Supresión del tabaco.
- Adecuado ejercicio físico.

Se trata no sólo de actuar contra las alteraciones de presión arterial o hipercolesterolemia, sino también sobre ambas variables alteradas. El objetivo es una actuación integral sobre el riesgo cardiovascular, aparte de conseguir los objetivos del adecuado control de presión arterial y dislipemia.

Reducción del peso. La importancia del exceso de peso en la población depende de su papel como factor de riesgo cardiovascular y de su prevalencia en nuestro ámbito.

La obesidad actúa como factor de riesgo a veces en asociación con alteraciones circulatorias o metabólicas acompañantes (hipertensión, hipertrigliceridemia, reducción de cHDL, hiperglucemia,

sedentarismo) y también a veces de forma independiente, como en el caso de los varones de menos de 40 años²⁸. Puede considerarse como el factor predisponente de hipertensión más importante⁴³. Su prevalencia sería del 30% en mujeres y del 20% entre varones de 35 a 64 años de edad y considerando aquellos casos de índice de masa corporal superior a 30 (kg/m²)²⁸.

La reducción de peso tiene repercusión sobre la hipertensión arterial, resistencia insulínica (RI), diabetes, dislipemia e hipertrofia del ventrículo izquierdo. La pérdida de 5 kg de peso en pacientes con sobre peso superior al 10% ya produce efectos apreciables sobre las variables anteriormente citadas, con lo que la OMS recomienda una reducción de peso inicial de 5 kg para continuar después con nuevos objetivos²³. La dieta debe ser hipocalórica, calculada individualmente, y su contenido calórico debe ser inferior al requerido. En la práctica clínica, dietas entre 1.200 y 1.500 calorías son las más utilizadas para el tratamiento de pacientes obesos. La asociación de ejercicio físico y psicoterapia son, con la dieta, los tres pilares del tratamiento de reducción de peso.

Proporción adecuada de lípidos en la dieta. Son ya universalmente aceptadas las indicaciones de reducción del aporte calórico por la grasa saturada a un 10% de las calorías de la dieta o menos para tratar la hipercolesterolemia⁴². Las grasas monoin-saturadas aportarán un 10-15% y las poliinsaturadas otro 10%. Con esta distribución, el adecuado aporte calórico de las grasas puede ser en nuestra dieta del 35% o incluso algo más, siempre que sea a costa de aumentar la proporción de grasas monoinsaturadas (y que éstas aporten el 10-15% de las calorías de la dieta, como hemos comentado con anterioridad). Por otra parte, se sabe que las dietas basadas en el consumo predominante de grasa vegetal no saturada y en grasa de pescado son beneficiosas para la presión arterial⁴⁴.

En conjunto puede decirse que la composición en grasas antes indicada, como la Sociedad Española de Arteriosclerosis aconseja, es beneficiosa para el paciente dislipémico e hipertenso²⁸. Hay que cuidar, no obstante, la individualización de esta dieta, ya que en el esquema de recomendaciones generales para prevenir la arteriosclerosis que difunde la Sociedad Española de Arteriosclerosis¹ constan algunos alimentos recomendados para la reducción de colesterol, pero no recomendables para la hipertensión arterial.

De dichas recomendaciones (tabla 5) habría, pues, que suprimir enlatados y alimentos salados en una recomendación para hipertensos-dislipémicos. En la tabla de "Recomendaciones dietéticas

Tabla 5. Recomendaciones dietéticas generales para prevenir la arteriosclerosis con indicación de alimentos que se deben excluir en la hipertensión arterial

Alimentos frescos o congelados	Recomendaciones (todos los días)	Limitados (máximo 2-3 veces por semana)	Desaconsejables (excepcionalmente)
Cereales	Pan*, arroz*, harinas, cereales (de preferencia integrales, galletas integrales)	*Pastas italianas con huevo	Bollería (croissants, ensaimadas, madalenas, donuts), ganchitos, galletas
Frutas, verduras y legumbres	Todas (legumbres* especialmente recomendadas)	Aguacate*, aceitunas*s, patatas fritas en un aceite adecuado*	Patatas chips, patatas o verduras fritas en grasa o aceites no recomendados, como los de palma y coco
Huevos, leche y derivados	Leche y yogur desnatados, productos comerciales elaborados con leche descremada, clara de huevo.	Queso fresco o con bajo contenido en grasa, leche y yogur semidescremados, huevo entero	Leche entera, nata, cremas y flanes, quesos duros o muy grasos
Pescado y marisco	Pescado blanco, pescado azul*, atún en lata*s, marisco de concha fresco o en lata*	Bacalao salado*, sardinas en lata*s, calamares, gambas, langostinos, cangrejos.	Huevas de pescado, pescado frito en aceites o grasas no recomendados
Carnes y aves	Pollo y pavo sin piel, conejo	Vaca, buey, ternera, cordero, cerdo y jamón* (partes magras), salchichas de pollo o ternera, venado, caza	Embutidos en general, bacon, hamburguesas comerciales, salchichas, viscera, pato, ganso, patés
Aceites y grasas*	Aceite de oliva, girasol y maíz	Margarinas vegetales	Mantequilla, manteca de cerdo, tocino, sebo, aceite de palma y coco
Postres	Mermelada*, miel*, azúcar*, repostería casera hecha con leche descremada, sorbetes, frutos en almíbar*	Flan sin huevo, caramelos*, turron*, mazapán* dulces caseros hechos con una grasa adecuada*	Chocolates y pasteles, postres que contienen leche entera, huevo, nata o mantequilla, tartas comerciales
Frutos secos*	Almendras, avellanas, castañas, nueces, dátiles	Cacahuetes	Cacahuetes salados, coco
Especias y salsas	Sofritos, pimienta, mostaza, hierbas, vinagreta, all-i-oli, caldos vegetales	Aliños de ensalada pobres en grasa, mahonesa, besamel elaborada con leche desnatada	Salsas hechas con mantequilla, margarina, leche entera y grasas animales
Bebidas	Agua mineral, zumos, infusiones, café, té (tres al día) vino*, cerveza* (dos al día)	Refrescos azucarados* bebidas alcohólicas de alta graduación*	Bebidas con chocolate, café irlandés

Condimentos: utilizar todo tipo, y la sal con moderación.

Frecuencia recomendada de ingesta en carnes y volatería: una vez al día y no más de 180 g. Carnes rojas: 2-3 días por semana. Si hay sobrepeso, porciones de pollo, pavo y carnes magras de menos de 125 g. Retirar la grasa visible de la carne o la piel del pollo antes de cocinar.

Nota importante: la dieta debe modificarse en caso de hipertrigliceridemia o sobrepeso. En estas situaciones hay que limitar las porciones de los alimentos marcados con un asterisco (*).

La marca (*) significa que no son convenientes para hipertensos. En general deben evitar los salazones, embutidos, precocinados, conservas y toda clase de alimentos ricos en sal.

Es recomendable para el hipertenso que el agua sea sin gas.

Las 2 tomas de vino significan 2 vasos pequeños de vino al día.

generales para prevenir la Arteriosclerosis” de la Sociedad Española de Arteriosclerosis, marcamos con “s” (suprimidos) los alimentos no recomendados para el hipertenso por su alto contenido en sal.

Reducción de la ingesta de sal. Las dietas ricas en sal han sido detectadas a través de estudios epide-

miológicos como un posible factor que contribuye a la elevación de la presión arterial¹⁴⁵. Como indicábamos en el apartado anterior es útil la supresión de alimentos ricos en sal. Éstos son los precocinados, conservas, salazones, embutidos, además de reducir la sal en la cocina y suprimir el uso del sa-

lero en la mesa. Con estas medidas la ingesta de sal se reduce aproximadamente a la mitad, unos 5 o 6 g al día, frente a los 10 o 12 g al día que suele ser la ingesta habitual en nuestro medio⁴⁶. El objetivo de reducir el consumo de cloruro sódico a menos de 6 g al día es el marcado por las recomendaciones de la OMS en 1999.

La reducción en el consumo de sal suele acompañarse de una disminución de las cifras medias de la presión arterial sistólica en unos 5 mmHg, siendo más sensibles, en general, a este efecto las personas obesas, los ancianos y también las personas de raza negra⁴⁶. Por otra parte, la reducción del aporte de sal se acompaña de una reducción de la hipertrofia ventricular izquierda y de la incidencia de accidente cardiovascular⁴⁷.

Moderación en la toma de bebidas alcohólicas. El alcohol ha sido detectado como factor de riesgo de hipertensión arterial⁴⁸, teniendo además el efecto de reducir la acción antihipertensiva de los fármacos. Sin embargo, estos efectos son reversibles en 1 o 2 semanas si se modera su consumo⁴⁸. El efecto del exceso de alcohol es, asimismo, deletéreo para el perfil lipídico ya que se sigue de un exceso de partículas de VLDL. El consumo moderado, en cambio, no es perjudicial e incluso puede ejercer como factor protector de enfermedad coronaria debido a la elevación de la fracción de cHDL y a la acción antioxidante, en pellejos y pepitas de la uva, que sobre todo pasan a formar parte del vino en el proceso de elaboración del vino tinto⁴⁹. La recomendación de la toma de vino en una proporción no superior a los 250 ml al día, y preferentemente de vino tinto, se muestra como un aditivo beneficioso de la dieta, siendo prudente permitir dichas proporciones sólo a quienes ya tuvieran el hábito de tomar vino (no recomendándolo a los abstemios por los evidentes riesgos del hábito alcohólico).

Supresión del tabaco. La asociación del hábito tabáquico potencia enormemente la acción de la asociación de los otros dos grandes factores de riesgo independientes, que son hipertensión arterial y dislipemia, por lo que es necesaria su supresión.

No es necesario reiterar sus efectos perjudiciales, pero es que, además, resulta ser un agente que aumenta la resistencia a la insulina⁵⁰.

Ejercicio físico. La realización regular de ejercicio físico aeróbico ha demostrado ser favorable, tanto sobre el metabolismo lipídico y glucídico como sobre las cifras de presión arterial^{51,52}. El ejercicio físico favorece la sensibilidad insulínica⁵¹, por lo que es probable que repercuta simultáneamente en la mejora de cifras de presión arterial y

reducción de triglicéridos y cLDL, aumentando en cambio la concentración de cHDL.

De ahí se deduce la recomendación de marcha rápida o natación durante 30 a 45 min 3 o 4 veces por semana, o mejor diariamente, para hipertensos dislipémicos con hábito de vida sedentaria⁵³.

Otras recomendaciones. Todavía no se sabe con certeza si el estrés repercuta de forma directa sobre trastornos tensionales y metabólicos. Sin embargo, es lógico pensar que el estrés mantenido, con su posible incremento de liberación de catecolaminas, no sea favorable para el adecuado control de las cifras tensionales y de lípidos⁵⁴, incluso puede influir en el cumplimiento terapéutico⁵⁵. De ahí que las medidas de control de estrés y técnicas de relajación pueden ser favorables dentro del conjunto de medidas higienicodietéticas hasta aquí referidas.

Tratamiento farmacológico

Para lograr los objetivos que exponíamos con anterioridad pueden ser necesarios tratamientos farmacológicos hipolipemiantes y/o antihipertensivos. Los hipolipemiantes no plantean problemas desfavorables sobre la presión arterial. Al contrario, la reducción de colesterol tiene efectos favorables sobre la función endotelial y repercuten en una vasorrelajación beneficiosa en el caso del paciente hipertenso. Los antihipertensivos, en cambio, pueden tener repercusiones unas veces favorables, otras desfavorables y otras neutras sobre el metabolismo lipídico.

Diuréticos (tabla 6)

Se ha descrito clásicamente el efecto perjudicial de los diuréticos, que al cabo de algunos meses de tratamiento pueden aumentar entre un 10 y un 20% la concentración de cLDL⁵⁶. No se ha explicado de manera convincente el mecanismo de esta alteración de la colesterolemia, aunque es posible que, al estimular los diuréticos la resistencia a la insulina, el consiguiente exceso de ésta pueda estimular la síntesis de LDL⁵⁷, a la vez que el exceso de catecolaminas favorecido por la hiperinsulinemia en el hipertenso reduce el catabolismo de las partículas LDL²⁰. No obstante, las dosis bajas de diuréticos actualmente utilizadas parecen tener escasa repercusión sobre el perfil metabólico y, en todo caso, se detecta que al cabo de varios meses, o aproximadamente un año, la hipercolesterolemia suele disminuir⁵⁸. Incluso los buenos resultados del tratamiento diurético obtenidos en el estudio SHEP sugieren que el diurético puede seguir utilizándose en el caso de ancianos con hipertensión sistólica aislada, incluso como fármaco preferente,

Tabla 6. Diuréticos más utilizados: clases, dosis y efectos secundarios más frecuentes

Diuréticos	Dosis (mg/día)	Efectos secundarios
Tiazídicos		
Clortalidona	12,5-50	Hipercolesterolemia
Hidroclorotiazida	12,5-50	Anormal tolerancia de hidratos de carbono
Indapamida	2,5	Incremento de ácido úrico
Diuréticos de asa		Disminución de sodio y potasio, magnesio
Furosemida	40-240	Retención de calcio
Torasemida	5-100	No hipercalcemia: Furosemida
Bumeranida	0,5-4	
Ácido etacrínico	25-100	
Ahorradores de potasio		
Espironolactona	25-100	Hiperkalemia: los ahorradores de K ⁺
Triamterene	25-100	Ginecomastia: Espironolactona
Amiloride	5-10	

Tabla 7. Bloqueadores beta y alfa adrenérgicos más utilizados: clases, dosis y efectos secundarios más frecuentes

Bloqueadores beta	Dosis (mg/día)	Efectos secundarios
Acebutol	200-800	Broncoespasmo, bradicardia
Atenolol	25-100	Insuficiencia cardíaca, enmascaramiento de hipoglucemias inducida por insulina
Bisoprolol	2,5-10	
Metoprolol (tartrato)	50-300	
Nadolol	40-32	Reducción de circulación periférica, disminución de tolerancia al ejercicio, fatiga somnolencia
Pindolol	10-60	
Propranolol	40-28	Hipertrigliceridemia los que no tienen ASI y menos los cardioselectivos
Timolol	20-60	
Bloqueadores alfa	Dosis (mg/día)	Efectos secundarios
Doxazosín	1-16	Hipotensión ortostática
Prazosín	2-30	
Terazosín	1-20	
Bloqueadores alfa y beta	Dosis (mg/día)	Efectos secundarios
Carvedilol	12,5-50	Hipotensión ortostática
Labetalol	200-1.200	Broncoespasmo
Bloqueadores beta y vasodilatadores (óxido nítrico)	Dosis (mg/día)	Efectos secundarios
Nebivolol	2,5-5	Cefalea, mareos

siempre en bajas dosis⁵⁹. Por otra parte, algunos de los diuréticos, como indapamida y torasemida, parecen tener mínimos o nulos efectos metabólicos.

La contraindicación clara que persiste para los diuréticos es la hiperuricemia y la gota y, desde luego, si se utilizan en el paciente dislipémico es necesario efectuar un control periódico de las concentraciones de lípidos. También el efecto anteriormente citado de aumentar la resistencia a la insulina debe tenerse en cuenta a la hora de la elección del tratamiento farmacológico.

Bloqueadores beta (tabla 7)

Clásicamente se ha descrito el efecto desfavorable de los diuréticos y los bloqueadores beta clá-

sicos sobre el perfil lipídico⁶⁰⁻⁶², participando también de este efecto los que son cardioselectivos, aunque en menor grado.

El efecto del tratamiento antihipertensivo sobre la morbimortalidad coronaria fue menor de lo esperado⁶³, quizás debido a las repercusiones sobre el metabolismo lipídico y glucídico de los bloqueadores beta y los diuréticos utilizados clásicamente en dichos tratamientos. Se trata de la “paradoja de las cardiocoronariopatías”⁶⁴. Sin embargo, los bloqueadores beta y los diuréticos han demostrado su efectividad en reducir la morbimortalidad cardiovascular del hipertenso, por lo que importantes documentos, como el VI informe de JNC²⁴, siguen recomendándolos dentro del primer escalón de

Tabla 8. Inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina (IECA) y antagonistas de los receptores de la angiotensina II más utilizados: dosis y efectos secundarios más frecuentes

IECA	Dosis (mg/día)	Efectos secundarios
Captopril	25-150	Tos más rara vez angioedema, hiperpotasemia,
Cilazapril	2,5-5	exantema, pérdida de gusto y leucopenia
Enalapril	5-40	
Fosinopril	10-40	
Lisinopril	5-40	
Quinapril	5-80	
Ramipril	1,25-20	
Trandolapril	1-4	
Antagonistas de los receptores de la angiotensina II	Dosis (mg/día)	Efectos secundarios
Irbesartan	150-300	Hipercalemia y rara vez angioedema
Losartan	25-100	
Valsartan	88-320	
Termisartan	80	

tratamiento farmacológico, sin excluir otras posibilidades.

Los mecanismos por los que los bloqueadores beta clásicos pueden influir desfavorablemente en el perfil lipídico son los siguientes: reducción de la actividad de lecitin-colesterol-acil transferasa⁶⁵, lo que da lugar a una síntesis disminuida de HDL, a una menor actividad de lipoproteinlipasa (LPL) y, por tanto, a un incremento de triglicéridos circulantes por la deficiente catabolización de partículas VLDL⁶⁶. Esta menor actividad puede ser la consecuencia de la reducción del flujo vascular periférico ocasionada por bloqueadores beta no selectivos. La reducción del flujo sanguíneo periférico dificulta, además, el acceso de la glucosa a los territorios de las células musculares y los adipocitos, motivo por el que puede incrementarse la resistencia insulínica^{67,68}. El tratamiento clásico con bloqueadores beta altera la fase precoz o primera de la secreción de insulina^{69,70}, lo que conlleva una mayor necesidad de insulina en la segunda fase y una hiperinsulinemia mantenida. Por otra parte, la eliminación de insulina, ya reducida en los hipertensos⁷¹, disminuye aún más con el tratamiento con bloqueadores beta clásicos⁷². Tanto el exceso de producción como la falta de eliminación dan lugar a una hiperinsulinemia mantenida que infrarregula la expresión de receptores de insulina, mecanismos que contribuyen así a la resistencia a la insulina.

Los nuevos bloqueadores beta con propiedades vasodilatadoras (celiprolol, carvedilol o nebivolol) parecen, en cambio, estar libres de estos efectos y no aumentan la resistencia insulínica, incluso mejoran la sensibilidad a ésta^{72,73}. Por otra parte, hoy día se conocen las propiedades de carvedilol, celiprolol y nebivolol como destructores de radicales libres^{74,75} y

sabemos también que el factor relajante derivado de endotelio (óxido nítrico) se reduce en situaciones de hipertensión y arteriosclerosis debido a la producción en exceso de sustancias reactivas oxigenadas⁷⁶. Incluso nebivolol se caracteriza especialmente por su acción vasorrelajante relacionada con una mayor disponibilidad de óxido nítrico.

Inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina (tabla 8)

El perfil lipídico con estos tratamientos permanece inalterado o incluso mejora debido a que pueden aumentar la sensibilidad a la insulina^{77,78}. El efecto antiaterogénico de los inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina (IECA) ha sido una cualidad estudiada durante los últimos años que también debe tenerse en cuenta y que se relaciona, por una parte, por mejorar la dilatación vascular dependiente del endotelio y, por otra, por frenar la proliferación de las células del músculo liso arteriolar. Ambos mecanismos se encuentran alterados en la arteriosclerosis y mejoran con los IECA⁷⁹⁻⁸¹.

En la clínica humana, en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio y disfunción ventricular izquierda, los IECA han demostrado reducir en una quinta parte la incidencia de nuevos episodios de infarto y de muerte súbita⁸². Así, tanto los resultados experimentales como los clínicos ofrecen un panorama de efectos favorables de IECA sobre el aparato circulatorio al margen de su acción antihipertensiva que hacen que sean de elección para el paciente dislipémico hipertenso.

Bloqueadores de los canales del calcio (tabla 9)

El efecto de este grupo farmacológico puede considerarse neutro con respecto al perfil lipídico,

Tabla 9. Antagonistas del calcio. Clases, dosis y efectos secundarios más frecuentes

No Dihidropiridinas	Dosis mg/día	Efectos secundarios
Diltiazem	120-360	Trastornos de la conducción intracardíaca
Verapamilo	90-480	Reducción de función sistólica. Hiperplasia gingival
Dihidropiridinas	Dosis mg/día	Efectos secundarios
Amlodipino	2,5-10	Edema de tobillos, sofocación
Felodipino	2,5-20	Dolor de cabeza
Lacidipino	2-4	Hipertrofia gingival
Isradipino	5-20	
Nicardipino	60-90	
Nifedipino	30-120	
Nisoldipino	20-60	
Nitrendipino	10-20	

teniendo en cuenta que no son recomendables las dihidropiridinas de corta duración. Así, el espectro de los bloqueadores de canales de calcio utilizables serían las dihidropiridinas de acción prolongada, verapamilo y diltiazem. Los calcioantagonistas demuestran tener también un efecto inhibidor de la proliferación celular de la pared muscular de las arteriolas. Además, inhiben la agregación plaquetaria y presentan efectos favorables protegiendo de la oxidación a las partículas LDL y frenando, por tanto, la fagocitosis por parte de los macrófagos. Todo ello configura un efecto en la pared arteriolar protector de la aterogénesis^{83,84}.

Antagonistas alfapostsinápticos (tabla 7)

Son antihipertensivos que aumentan la sensibilidad insulínica, estimulan la actividad de LCAT^{78,85,86} y su acción es también estimulante de la lipoproteinlipasa (mejor catabolización de partículas VLDL y reducción de triglicéridos)^{65,85}. En consecuencia, el perfil lipídico bajo la acción de estos fármacos mejora, reduciendo los triglicéridos y el colesterol y elevando la concentración de cHDL. El efecto secundario de la hipotensión ortostática exige precaución en pacientes en los que pueda estar alterado el flujo sanguíneo cerebral (antecedentes de ictus o ancianos) o algunos diabéticos o, en general, pacientes con riesgo de hipotensión ortostática.

Antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II) (tabla 8)

Son fármacos que neutralizan los efectos de la angiotensina II al actuar bloqueando específicamente los receptores AT-1 responsables de la vasoconstricción, de la proliferación neointimal de los vasos y del aumento de la contractilidad y de la hipertrofia del miocardio. Varias razones han llevado al uso clínico de estos nuevos fármacos⁸⁷. Hay que tener en cuenta que los IECA no actúan sobre otras

vías enzimáticas de síntesis de angiotensina II, como la quimasa, que en el miocardio ventricular sintetiza más del 60% de angiotensina II⁸⁸. Por eso, la angiotensina II generada por esta vía puede escapar a la acción de dichos fármacos. Por otra parte, de la vía metabólica del angiotensinógeno-angiotensina I-angiotensina II se derivan otras sustancias, como angiotensina III, que ejercen un efecto vasoconstrictor al estimular los receptores AT-1. En cambio, los IECA inhiben el desdoblamiento de cininas y sustancia P, acción que tiene la ventaja de mantener su acción vasodilatadora aunque a costa de algunos efectos secundarios, como la posibilidad de producir tos.

Los bloqueadores de los receptores de la angiotensina II bloquean las acciones de la angiotensina, sea cual sea su procedencia, ejerciendo un efecto vasodilatador que facilita la llegada a los tejidos periféricos de glucosa e insulina, con lo que la sensibilidad a la insulina mejora y, en consecuencia, su efecto resulta favorable sobre el metabolismo de los lípidos y los hidratos de carbono⁸⁸.

Nuevos agentes centrales

Los clásicos agentes agonistas de los receptores alfa-2 adrenérgicos fueron efectivos, pero dejaron de utilizarse debido a sus efectos secundarios (sequedad de boca, depresión y sedación), los cuales dependen de la afectación de las neuronas alfa adrenérgicas del *locus caeruleus*, controlador de los ritmos de vigilia y sueño, que también resultan afectados.

Los fármacos de acción central estimulantes de los receptores imidazolínicos I1 recientemente identificados⁸⁹ y que se localizan en el área ventrolateral del bulbo producen una inhibición del sistema nervioso simpático.

Los agentes farmacológicos moxonidina y rilmenidina tienen gran afinidad por los receptores imi-

Tabla 10. Combinaciones de antihipertensivos

Bloqueador beta + diurético
IECA + diurético
Antagonista de receptores de angiotensina II + diurético
Bloqueador de canales de calcio + IECA
Bloqueador alfaadrenérgico + diurético
Diurético tiazídico + ahorrador de potasio
Antagonista del calcio (dihidropiridina de acción prolongada) + bloqueador beta

dazólicos y, en cambio, la tienen muy escasa por los receptores alfaadrenérgicos, con lo que su efecto antihipertensivo es eficaz y, en cambio, deben en principio estar libres de efectos secundarios⁹⁰. No obstante, se requiere más experiencia sobre estos fármacos. Respecto a sus efectos sobre el metabolismo lipídico y glucídico, su comportamiento no es perjudicial e incluso hay datos relativos a su mejora sobre la sensibilidad insulínica de reducción de los ácidos grasos libres circulantes y disminución de la ingesta en ratas obesas espontáneamente hipertensas⁹¹⁻⁹³.

Tratamiento combinado de dosis bajas (tabla 10)

Puesto que sólo el 30-60% de hipertensos se controlan con un único fármaco⁹⁴ resulta frecuente la necesidad de asociar otros fármacos para su tratamiento, de ahí que las pautas de asociación a dosis fijas se hayan extendido durante estos últimos años. Las ventajas de utilizar fármacos asociados en bajas dosis son, por un lado, la efectividad del tratamiento y el mejor seguimiento por parte del paciente y, por otro, la atenuación de los efectos secundarios.

Es exigible, según la Sociedad Española de Hipertensión⁹⁵, que la asociación se componga de fár-

macos de eficacia ya experimentada, tengan mecanismos de acción diferente, buscando su efecto sinérgico y que las acciones de uno neutralicen los efectos negativos del otro. La asociación debe tener una eficacia mayor que uno de los fármacos en dosis máximas y debe contarse con estudios galénicos y de interacción farmacológica de la acción propuesta. Con estos condicionantes disponemos hoy día de las asociaciones y dosis expuestas en la tabla 10. El beneficio en cuanto al metabolismo lipídico es que fármacos eficaces, como los diuréticos y bloqueadores beta, pueden utilizarse en combinación, aprovechando efectos sinérgicos y/o neutralización por uno de los fármacos de los efectos adversos del otro.

Estrategias de tratamiento**Tratamiento antihipertensivo**

Como en todo hipertenso se iniciarán las medidas higienicodietéticas ya conocidas, teniendo en cuenta que los objetivos a alcanzar en estos pacientes están en función de las cifras tensionales, el riesgo acompañante, la patología circulatoria coexistente y la lesión de órganos diana.

Siguiendo las directrices de la VI publicación del *Joint National Committee* y de la Organización Mundial de la Salud (fig. 1), al paciente hipertenso con dislipemia se le incluiría dentro del grupo de enfermos que asocian al menos uno o dos factores de riesgo cardiovascular, entrando por lo tanto dentro de los grados de riesgo medio, alto o muy alto (tabla 3). La pauta de actuación de la figura 1 se deduce de las directrices de la guía de la OMS²³. Debemos recordar que en ciertos grupos de riesgo de la hipertensión, según dichas directrices, los ob-

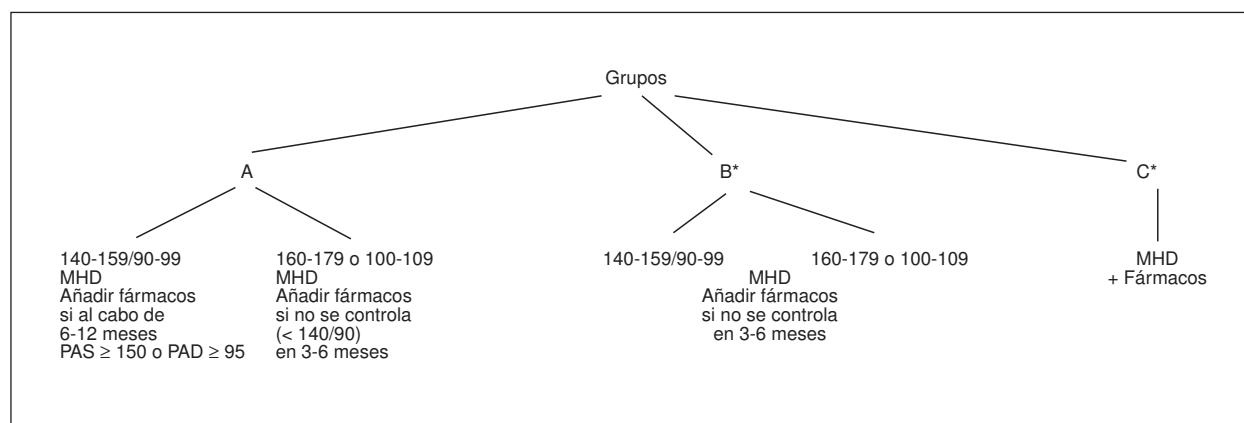


Figura 1. Estrategia de tratamiento antihipertensivo con medidas higienicodietéticas (MHD) y fármacos según el riesgo cardiovascular (RCV), la lesión de órganos "diana" (LOD), trastornos clínicos asociados (TCA) y cifras de presión arterial en el paciente hipertenso dislipémico.

Tabla 11. Riesgo derivado de las cifras de colesterol

Riesgo	Colesterol mg/dl	Otros factores de riesgo
Deseable	< 200	Independiente
Ligeramente aumentado	200-300	No
Moderadamente aumentado	200-300	+ 1 FR no lipídico o cHDL < 35 mg/dl
Alto riesgo	200-300 > 300	+ 2 FR no lipídico o + 1 FR grave Independiente de presencia de ECV

FR: factor de riesgo; ECV: enfermedad cardiovascular.

Tabla 12. Concentraciones de colesterol LDL de tratamiento en prevención primaria

Riesgo cardiovascular	Objetivo terapéutico	Indicación dieta	Indicación fármacos
Menos de dos factores de riesgo	< 160 mg/dl	≥ 160 mg/dl	≥ 190 mg/dl*
Dos o más factores de riesgo	< 130 mg/dl	≥ 130 mg/dl	≥ 160 mg/dl

Se consideran factores de riesgo los siguientes: edad (en varones ≥ 45 años, y en mujeres ≥ 55 años), tabaquismo, hipertensión arterial (≥ 140/90 mmHg o empleo de medicación antihipertensiva), diabetes mellitus, cHDL ≤ 35 mg/dl y antecedentes familiares de enfermedad coronaria precoz (antes de los 55 años de edad en familiares masculinos de primer grado, o antes de los 65 años de edad en familiares femeninos de primer grado). Si la concentración de cHDL es ≥ 60 mg/dl, se resta un factor de riesgo.

*En los varones de menos de 35 años de edad y en las mujeres premenopáusicas el tratamiento farmacológico se indicará cuando el cLDL sea igual o mayor a 220 mg/dl.

Tabla 13. Indicaciones del tratamiento basadas en el cLDL en prevención secundaria

cLDL < 100 mg/dl	Dieta
cLDL 100-129 mg/dl y sin otros factores de riesgo	Dieta
cLDL 100-129 mg/dl con algún factor de riesgo	Dieta + fármacos
cLDL ≥ 130 mg/dl	Dieta + fármacos

jetivos a alcanzar son más estrictos en cuanto a cifras de presión arterial deseables que la habitual reducción por debajo de 140/90 mmHg. Éste es el caso del diabético, en el que los valores deseables serían inferiores a 130/85 mmHg. En el caso de los pacientes con nefropatía y proteinuria menor, la cifra a alcanzar sería inferior a 130/85 mmHg, pero si la proteinuria es superior a 1 g/día se intentará reducir las cifras tensionales a valores inferiores 125/75 mmHg.

Tratamiento hipolipemiante

El paciente dislipémico con hipertensión arterial quedaría clasificado, según los criterios de la Sociedad Española de Arteriosclerosis²⁸, en el grupo de pacientes con riesgo moderado, que es el que califica a aquellos cuya colesterolemia se encuentra entre 200 y 300 mg, con un factor de riesgo no lipídico o una concentración de cHDL inferior a 35 mg/dl (tabla 11). Este tipo de pacientes requieren, por tanto, iniciar medidas higienicodietéticas para control de la dislipemia e hipertensión arterial durante 3 meses inicialmente, como prevención primaria.

El reciente documento de consenso de la Sociedad Española de Arteriosclerosis y de la Sociedad Española de Cardiología⁹⁶ adopta el objetivo de reducir las cifras de cLDL a concentraciones inferiores a 160 mg/dl en el caso de pacientes que asocien a la hipercolesterolemia menos de 2 factores de riesgo cardiovascular, según las directrices expresadas en la tabla 12. En los pacientes hipercolesterolemicos con dos o más factores de riesgo el objetivo será reducir a menos de 130 mg/dl la concentración de cLDL, según se observa en la misma tabla. Tengamos en cuenta que la hipertensión arterial (con cifras de sistólica igual o mayor de 140 mmHg y/o diastólica igual o mayor de 90 mmHg) figura como uno de esos factores de riesgo a considerar.

En el caso de pacientes que ya han sufrido un episodio coronario, el objetivo adoptado correspondiente a la prevención secundaria es el de llevar la concentración de cLDL a cifras inferiores a 100 mg/dl, siguiendo las pautas que se resumen en la tabla 13. Este mismo objetivo es el que se debe plantear para pacientes diabéticos.

En general, y siguiendo las directrices del reciente documento del consenso anteriormente indicado⁹⁶, las revisiones del paciente se realizan al cabo de 3-6 meses de haber puesto en práctica las recomendaciones, llevando a cabo una vigilancia trimestral si el tratamiento es farmacológico. Ahora bien, los controles ya podrán seguirse cada 6 o 12 meses cuando se haya alcanzado la cifra de colesterolemia deseada. En dichas revisiones se pedirá información sobre seguimiento del tratamiento

y posibles efectos secundarios de los fármacos, aprovechando para reforzar la motivación sobre las medidas higienicodeéticas y el cese del hábito tabáquico. Durante la exploración, entre otros datos no debe olvidarse determinar la presión arterial y la frecuencia cardíaca, así como el peso. Finalmente, los datos analíticos solicitados en dichas revisiones serán colesterol total, cHDL y triglicéridos, así como transaminasas; se determinará la cifra de creatinfosfocinasa si se detectan mialgias o si la asociación de fármacos indicada conlleva riesgo de miopatía.

En el caso de la prevención secundaria, si ésta se inicia a partir del ingreso por un episodio coronario, también se recomiendan inicialmente cada 3 meses las revisiones, realizando las actividades y analítica anteriormente indicadas, pero siempre con el objetivo de alcanzar la concentración de cLDL inferior a 100 mg/dl.

En resumen, el paciente dislipémico con hipertensión arterial deberá siempre ser considerado como un paciente de riesgo y, sobre todo, en algunos casos especiales (como en el caso del diabético y del paciente que ha sufrido un episodio coronario). En todo caso, la individualización del tratamiento para cada persona es una indicación habitual de la práctica clínica y que en este campo de los factores de riesgo cardiovascular encuentra bases racionales para orientarla a la distinta realidad de cada uno de los pacientes.

Bibliografía

1. Castelli WP, Anderson K. Prevalence of high cholesterol levels in hypertensive patients in the Framingham study. A population at risk. *Am J Med* 1986; 80: 23-32.
2. Assmann G, Schulte H. The prospective cardiovascular Munster (PROCAM study): prevalence of hyperlipidemia in persons with hypertension and/or diabetes mellitus and the relationship to coronary heart disease. *Am Heart J* 1988; 116: 1713-1724.
3. Aranda P, Aranda JM, Carmona J, Núñez S. Relaciones entre colesterol y presión arterial en el estudio Málaga 86. ¿Algo más que una asociación casual? *Rev Clin Esp* 1990; 187: 13-17.
4. Marín A, Cía P, Adán F, Martínez-Berganza A, Samperiz MP, Rivas M et al. Perfil clínico y metabólico en hipertensos remitidos a una Unidad de Hipertensión. *And Med Intern* (Madrid) 1992; 9: 23.
5. MacMahon SW, MacDonald GJ, Blackert RB. Plasma lipoprotein levels in treated and untreated hypertensive men and women. *Arteriosclerosis* 1985; 5: 391-396.
6. Pardell H, Armario P, Hernández R. Pathogenesis and epidemiology of arterial hypertension. *Drugs* 1998; 56: 1-10.
7. Kasterinen M, Toumilehto J, Vartiainen E, Jousilahti P, Sundvall J, Puska P et al. Trends in lipid levels and hypercholesterolemia in hypertensive and normotensive finnish adults from 1982 to 1997. *J Intern Med* 2000; 247: 53-62.
8. González-Villalpando C, Stern MP, Haffner SM, González Villalpando ME, Gaskill S, Rivera Martínez D. Prevalence of hypertension in a Mexican population according to the Sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and treatment of High Blood Pressure. *J Cardiovasc Risk* 1999; 6: 177-181.
9. Bonaa KH, Thelle DS. Association between blood pressure and serum lipids in a population. The Tromso Study. *Circulation* 1991; 83: 1305-1313.
10. Facchini F, Ida Chen YD, Clinkingbeard C, Jeppesen J, Reaven GM. Insulin resistance hyperinsulinemia and dyslipidemia in obese individuals with a family history of hypertension. *Am J Hypertens* 1992; 5: 694-699.
11. García Closas R, Serra Majem L, Chacón Castro P, Olmos Castellvell M, Rivas Barba L, Salleras Sanmartí L y Grupo de Investigación sobre Evaluación del Estado Nutricional de la Población Catalana: Evaluación Bioquímica. Distribución de la concentración de lípidos séricos en una muestra representativa de la población adulta de Cataluña. *Med Clin (Barc)* 1999; 113: 6-12.
12. Nieto FJ, Alonso J, Chaambles LE, Zhong M, Ceraso M, Romm FJ et al. Population awareness and control of hypertension and hypercholesterolemia. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Arch Intern Med* 1995; 155: 677-684.
13. Pieper RM, Arnett DK, McGovern PG, Shalier E, Blackburn H, Luepker RV. Trends in cholesterol knowledge and screening and hypercholesterolemia. Awareness and treatment, 1980-1992. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2326-2332.
14. Pedersen TR, Kjekshus J, Pyörälä K, Olsson AG, Cook TJ, Niusliner TA et al. Effect of simvastatin on ischemic signs and symptoms in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (45). *Am J Cardiol* 1998; 81: 333-335.
15. Plehn JF, Davis BR, Sacks FM, Rouleau JL, Pfeifer MA, Bernstein V et al. Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Study. *Circulation* 1999; 99: 216-223.
16. Gorelick PB, Sacco RL, Smith DB, Alberts M, Mustone-Alexander L, Rader D et al. Prevention of a first stroke. A review of Guidelines and a Multidisciplinary Consensus Statement from the National Stroke Association. *JAMA* 1999; 28: 1112-1120.
17. Cía Gómez P, Mozota Duarte J, Cía Blasco P, Marín Ballvé A. Alteraciones metabólicas en la hipertensión arterial esencial. *Hipertension* 1998; 15: 88-94.
18. Williams RR, Hunt SG, Hopidris PN, Stults BM, Wu LL, Hadstedt SJ et al. Familial dyslipidemic hypertension: evidence from 58 Utah families for a syndrome present in approximately 15% of patients with essential hypertension. *JAMA* 1988; 259: 3579-3586.
19. Julius S, Jamerson K. Sympathetics, insulin resistance and coronary risk in hypertension: the 'chicken-an-egg' question. *J Hypertens* 1994; 12: 495-500.
20. Armario P, Hernández del Rey R, Martín-Baranera M, Torres G, Ruigómez J, Pardell U. Factors related to dyslipidaemia in untreated mild hypertension. *Hospitalat Study in Mild Hypertension*. *Am J Hypertens* 1997; 10: 211A.
21. Armario P, Hernández del Rey R, Martín-Baranera M, Torres G, Pardell H. Prevalence and related factors to hypoalphalipoproteinemia in untreated mild hypertension. *Atherosclerosis* 1997; 134: 95.
22. Julius S, Jamerson K, Niejia A, Krause L, Schork N, Jones K. The association of borderline hypertension with target organ changes and higher coronary risk. *Tecumseh Blood Pressure Study*. *JAMA* 1990; 264: 354-358.
23. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension. Guidelines for the management of hypertension: Guidelines Subcommittee. *J Hypertens* 1999; 17: 151-183.
24. Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The sixth report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC-VI). *Arch Intern Med* 1997; 157: 2413-2446.
25. Cleeman JL. Detection and evaluation of dyslipoproteinemias. *Endocrinol Met Clin N Am* 1998; 27: 597-611.
26. Donahoo WT, Kosmilci LA, Eckel RH. Drugs causing dyslipoproteinemia. *Endocrinol Met Clin N Am* 1998; 27: 677-697.
27. Gómez Gerique JA, Montoya MT. Estandarización de la medición de lípidos y lipoproteínas. *Clin Invest Arteriosclerosis* 1999; 11: 28-47.
28. Sociedad Española de Arteriosclerosis, Sociedad Española de Medicina Interna y Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial. Recomendaciones para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular. *Clin Invest Arteriosclerosis* 1994; 6: 62-102.

29. Devereux RB, Alderman MH. Role of preclinical cardiovascular disease in the evolution from risk factor exposure to development of morbid events. *Circulation* 1993; 88: 1444-1455.
30. Armario P, Hernández del Rey R, Sánchez P, Martín-Baranera M, Torres G, Juliá J, Pardell H. Determinants of left ventricular mass in untreated mild hypertensive subjects. Hospital Study in NLID Hypertension. *Am J Hypertens* 1999; 12: 1084-1090.
31. Reichek N, Devereux RB. Left ventricular hypertrophy: relationship of anatomic, echocardiographic and electrocardiographic findings. *Circulation* 1981; 63: 1391-1398.
32. Levy D, Anderson KN, Savage DD, Kannel WB, Christasiens JC, Castelli WP. Echocardiographically detected left ventricular hypertrophy: prevalence and risk factors. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1988; 108: 7-13.
33. Koren MJ, Devereux RB, Casale PN, Savage DD, Laragh JH. Relation of left ventricular mass and geometry to morbidity and mortality in uncomplicated essential hypertension. *Ann Intern Med* 1991; 114: 345-352.
34. Armario P, Hernández del Rey R, Pardell H. Microalbuminuria. Prevalencia y su significado en la Hipertensión. *Hipertensión* 1999; 16: 251-254.
35. O'Leary DH, Polak JF, Krormal RA, Manolio TA, Burke CL, Wolfson SK et al. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Engl J Med* 1999; 340: 14-22.
36. Zierler RE, Bergelin RO, Polissar NL, Beach KW, Caps MT, Cantwell K et al. Carotid and lower extremity arterial disease in patients with renal artery atherosclerosis. *Arch Intern Med* 1998; 158: 761-767.
37. Biller J, Feinberg WM, Castaldo JE, Whittenore AD, Harbaugh RE, Dempsey RJ et al. Guidelines for carotid endarterectomy. A Statement for Healthcare Professionals from a Special Writing Group of the Stroke Council, American Heart Association. *Circulation* 1998; 97: 501-509.
38. Wilson PW, Kannel WB, Silbershatz H, D'Agostino RB. Clustering of metabolic factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1104-1109.
39. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman VP III, Tracy RE, Wattigney AW, for the Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med* 1998; 338: 1650-1656.
40. Grundy SM. Primary Prevention of coronary heart disease. Integrating risk assessment with intervention. *Circulation* 1999; 100: 988-998.
41. Wood D, De Backer C, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Pyörälä K, together with members of the Task Force. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Summary of recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *J Hypertens* 1998; 16: 1407-1414.
42. National Cholesterol Education Program Second Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *Circulation* 1994; 89: 1329-1445.
43. Stamler J. Epidemiologic findings on body mass and blood pressure in adults. *Ann Epidemiol* 1991; 1: 347-362.
44. Bao DG, Mori TA, Burke V, Puddey IB, Beilin LJ. Effects of dietary fish and weight reduction on ambulatory blood pressure in overweight hypertensives. *Hypertension* 1998; 32: 710-717.
45. Law MR. Epidemiological evidence on salt and blood pressure. *Am J Hypertens* 1997; 10: 42-45.
46. Stamler R. Implications of the INTERSALT study. *Hypertension* 1991; (Supl I): 16-20.
47. Antonio TFT, Mc Gregor GA. La sal: más efectos adversos. *Lancet* 1996; 389-390.
48. Puddey IB, Beilin LJ, Rakic V. Alcohol, hypertension and the cardiovascular system: a critical appraisal. *Addiction Biol* 1997; 2: 159-170.
49. Infante R. Polifenoles del vino y oxidabilidad de las lipoproteínas. ¿Blanco o tinto? *Clin Invest Arterioscler* 1999; 9: 19-22.
50. Facchini FS, Hollenbeck CB, Jeppesen J, Chen YDC, Reaven GM. Insulin resistance and cigarette smoking. *Lancet* 1992; 339: 1128-1130.
51. Arakawa K. Antihypertensive mechanism of exercise. *J Hypertens* 1993; 11: 223-229.
52. Fagard RH. The role of exercise in blood pressure control: supportive evidence. *J Hypertens* 1995; 13: 1223-1227.
53. Jennings GLR. Exercise and blood pressure: walk, run or swim? *J Hypertens* 1997.
54. Lindquist TL, Beilin LJ, Knuiman MW. Influence of lifestyle, coping and job stress on blood pressure in men and women. *Hypertension* 1997; 29: 1-7.
55. Pickering TG, Devereux RB, James GD, Gerin W, Landsbergis P, Schnall PL et al. Environmental influences on blood pressure and the role of job strain. *J Hypertens* 1996; 5: 179-185.
56. Grimm JRH, Leon AS, Hunnighake DB, Lenz K, Hannan P. Effects of thiazide diuretics on plasma lipids and lipoproteins in mildly hypertensive patients. *Ann Intern Med* 1981; 15: 4-7.
57. Reaven GM. Role of abnormalities of carbohydrate and lipoprotein metabolism in the pathogenesis and clinical course of hypertension. *J Cardiovascular Pharmacol* 1990; 15: 4-7.
58. Grimm RH, Flack J, Gregory A, Elmer PJ, Neaton JD, Cutler JA et al. Long-term effects on plasma lipids of diet and drugs to treat hypertension. *JAMA* 1996; 275: 1549-1556.
59. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. *JAMA* 1991; 24: 3255-3264.
60. Grimm RH. Antihypertensive therapy: taking lipids into consideration. *Am Heart J* 1991; 122: 910-918.
61. Weber MA. Hypertension with concomitant conditions: the changing role of alfa-adrenoreceptor blockade. *Am Heart J* 1991; 121: 716-723.
62. Superko HR, Kaskell WL, Krauss RM. Association of lipoprotein subclass distribution with use of selective and non-selective beta-blocker medications in patients with coronary heart disease. *Arteriosclerosis* 1993; 101: 1-8.
63. Collins R, Petro R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335: 827-838.
64. Black HR. The coronary artery disease paradox: the role of hyperinsulinemia and insulin resistance and implications for therapy. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 15: 26-38.
65. Rabkin SW. Mechanisms of action of adrenergic receptor blockers on lipids during antihypertensive drug treatment. *J Clin Pharmacol* 1993; 33: 286-291.
66. Kiens B, Lithell H, Mikines KJ, Richter EA. Effects of insulin and exercise on muscle lipoprotein lipase activity in man and its relations to insulin action. *J Clin Invest* 1989; 84: 1124-1129.
67. Laakso M, Edelman V, Brechtel G, Baron AD. Decrease effect of insulin to stimulate skeletal muscle blood flow in obese man. *J Clin Invest* 1990; 85: 1844-1852.
68. Lind L, Lithell H. Decreased peripheral blood flow in the pathogenesis of the metabolic syndrome comprising hypertension, hyperlipidemia and hyperinsulinemia. *Am Heart J* 1993; 125: 1494-1497.
69. Pollare T, Lithell HO, Selinus I, Berne C. Sensitivity to insulin during treatment with atenolol and metoprolol: a randomized, double blind study of effects on carbohydrate and lipoprotein metabolism in hypertensive patients. *Br Med J* 1989; 298: 1152-1157.
70. Lithell H, Pollare T, Vessby B. Metabolic effects of pindolol and propranolol in a double-blind cross-over study in hypertensive patients. *Blood Pressure* 1992; 1: 92-101.
71. Swislocki ALM. Impaired insulin clearance in essential hypertension. *J Hum Hypertens* 1994; 8: 185-190.
72. Haenni A, Lithell H. Treatment with a betablocker with alfa-2-agonism improves glucose and lipid metabolism in essential hypertension. *Metabolism* 1994; 43: 455-461.
73. Malmiemi K. Association between serum lipids, glucose tolerance, and insulin sensitivity during 12 months of celiprolol treatment. *Cardiovasc Drugs Ther* 1995; 9: 295-304.
74. Feuerstein G, Yue TL, Ruffolo RR. Carvedilol update: a multiple action antihypertensive agent with antioxidant capacity and the potential for myocardial and vascular protection. *Drugs Today* 1993; 29: 401-419.
75. Mehípertensión JL, López LM, Chen L, Cox OE. Alterations in nitric oxide synthase activity, superoxide anion generation, and platelet aggregation in systemic hypertension, and the effects of celiprolol. *Am J Cardiol* 1994; 74: 901-905.
76. Roesen P, Ballhausen T, Bloch W, Addicks K. Endothelial relaxation is disturbed by oxidative stress in the diabetic rat heart: influence of tocopherol as an antioxidant. *Diabetologia* 1995; 38: 1157-1168.

77. Pollare T, Lithell HO, Berne C. A comparison of the effects of hydrochlorothiazide and captopril on glucose and lipid metabolism in patients with hypertension. *N Engl J Med* 1989; 321: 868-873.
78. Berne C, Pollare T, Lithell H. Effects of antihypertensives on insulin sensitivity with special reference to ACE inhibitors. *Diabetes Care* 1991; 14: 39-47.
79. Chobaina AV, Haudenchild CC, Nickerson C, Drago R. Antiatherogenic effect of captopril in the Watanabe heritable hyperlipidemic rabbit. *Hypertension* 1990; 15: 327-331.
80. Powell JS, Clozel JP, Muller RKM. Inhibitors of angiotensin converting enzyme prevent miointimal proliferation after vascular injury. *Science* 1989; 245: 186-188.
81. Christensen HRI, Nilesen H, Christensen KL. Long term hypotensive effects an angiotensin converting enzyme inhibitor in spontaneously hypertensive rats: is there a role for vascular structure? *J Hypertens* 1988; 3: 27-31.
82. Lonn EM, Yusuf S, Jha P, Montague TJ, Teo KK, Bendict CR, Pitt B. Emerging role of angiotensin-converting enzyme inhibitors in cardiac and vascular protection. *Circulation* 1994; 90: 2056-2069.
83. Jackson CL, Bush RC, Bowyer DE. Inhibitory effects of calcium antagonists on balloon catheter induce arterial smooth muscle cell proliferation and lesion size. *Atherosclerosis* 1988; 69: 115-122.
84. Henry PD. Calcium antagonists as antiatherosclerotic agents. *Arteriosclerosis* 1990; 10: 963-965.
85. Pollare T, Lithell HO, Selinus I, Berne C. Application of prazosin is associated with an increase of insulin sensitivity in obese patients with hypertension. *Diabetología* 1988; 31: 415-420.
86. Huupponen R, Lehtonen A, Vähätilo M. Effect of doxazosin on insulin sensitivity in hypertensive non-insulin dependent diabetic patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1992; 43: 365-368.
87. Grupos de Trabajo en Hipertension. Antagonistas de los receptores de la AII y protección integral del hipertenso. Sociedad Española de Hipertensión Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial 1998.
88. Dzau VJ, Mukoyama M, Pratt RE. Molecular biology of angiotensin receptors: target for drug research? *J Hypertens* 1994; 12 (Supl 2): 1-5.
89. Bousquet P, Feldman J, Schwartz J. Central cardiovascular effects of alpha adrenergic drugs: differences between cathecolamines and imidazolines. *J Pharmacol Exp Ther* 1984; 230: 232-236.
90. Ernsberger P, Damon TH, Graff LM, Schafer SG, Christen MO. Moxonidine a centrally acting antihypertensive agent, is a selective ligand for Imidazoline sites. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 264: 172-182.
91. Rösen P, Rösen R. The rationale for sympathetic modulation in NIDDM and the insulin resistance syndrome. *Rev Contemp Pharmacother* 1998; 9: 429-439.
92. Jackson HC, Griffin IJ, Nutt DJ. The effects of idazosan and other water alpha-2-adrenoceptor antagonists on food and water intake in the rat. *Br J Pharmacol* 1991; 104: 2578-2620.
93. Rosen P, Ohly P, Gleichman H. Experimental benefit of moxonidine on glucose metabolism and insulin section in the fructose-fet rat. *J Hypertens* 1997; 15 (Supl): 31-38.
94. Chobanian A. Effects of beta blockers and other antihypertensive drugs on cardiovascular risk. *Am J Cardiol* 1997; 59: 1.
95. Grupos de trabajo en Hipertensión. Combinaciones de antihipertensivos en el tratamiento de la hipertensión arterial. Sociedad Española de Hipertensión Arterial. Madrid: Liga Española para la lucha contra la Hipertensión arterial 1997.
96. Documento de Consenso. Recomendaciones para el control de la colesterolemia en España. *Clin Invest Arterioscler* 2000; 12: 307-317.