



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

TERAPIA FARMACOLÓGICA ANTIHIPERTENSIVA EN PACIENTES
ADULTOS CON OBESIDAD

RAMIREZ CARRION GISELLE KATHERINE
MÉDICA

MACHALA
2019



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

TERAPIA FARMACOLÓGICA ANTIHIPERTENSIVA EN
PACIENTES ADULTOS CON OBESIDAD

RAMIREZ CARRION GISELLE KATHERINE
MÉDICA

MACHALA
2019



UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

EXAMEN COMPLEXIVO

TERAPIA FARMACOLÓGICA ANTIHIPERTENSIVA EN PACIENTES ADULTOS
CON OBESIDAD

RAMIREZ CARRION GISELLE KATHERINE
MÉDICA

PALADINES FIGUEROA FRANKLIN BENJAMIN

MACHALA, 04 DE SEPTIEMBRE DE 2019

MACHALA
04 de septiembre de 2019

Nota de aceptación:

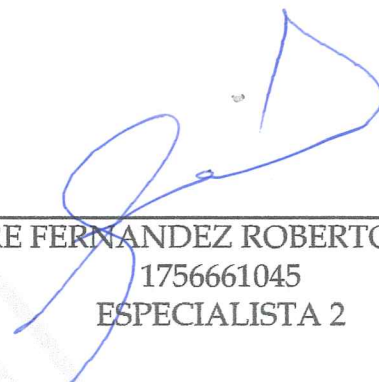
Quienes suscriben, en nuestra condición de evaluadores del trabajo de titulación denominado Terapia farmacológica antihipertensiva en pacientes adultos con obesidad, hacemos constar que luego de haber revisado el manuscrito del precitado trabajo, consideramos que reúne las condiciones académicas para continuar con la fase de evaluación correspondiente.



PALADINES FIGUEROA FRANKLIN BENJAMIN

0910322510

TUTOR - ESPECIALISTA 1



AGUIRRE FERNANDEZ ROBERTO EDUARDO

1756661045

ESPECIALISTA 2



ESPINOZA GUAMAN PEDRO SEBASTIAN

0102088499

ESPECIALISTA 3

Urkund Analysis Result

Analysed Document: DOCUMENTO ANALISIS URKUND GISELLE RAMIREZ
CARRION.docx (D54989111)
Submitted: 8/23/2019 7:00:00 PM
Submitted By: gkramirez_est@utmachala.edu.ec
Significance: 1 %

Sources included in the report:

<https://www.revistanefrologia.com/es-obesidad-enfermedad-renal-consecuencias-ocultas-articulo-S0211699517300553881be858-19ba-4370-9c08-c70975f2a9da>

Instances where selected sources appear:

2

CLÁUSULA DE CESIÓN DE DERECHO DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO DIGITAL INSTITUCIONAL

La que suscribe, RAMIREZ CARRION GISELLE KATHERINE, en calidad de autora del siguiente trabajo escrito titulado Terapia farmacológica antihipertensiva en pacientes adultos con obesidad, otorga a la Universidad Técnica de Machala, de forma gratuita y no exclusiva, los derechos de reproducción, distribución y comunicación pública de la obra, que constituye un trabajo de autoría propia, sobre la cual tiene potestad para otorgar los derechos contenidos en esta licencia.

La autora declara que el contenido que se publicará es de carácter académico y se enmarca en las disposiciones definidas por la Universidad Técnica de Machala.

Se autoriza a transformar la obra, únicamente cuando sea necesario, y a realizar las adaptaciones pertinentes para permitir su preservación, distribución y publicación en el Repositorio Digital Institucional de la Universidad Técnica de Machala.

La autora como garante de la autoría de la obra y en relación a la misma, declara que la universidad se encuentra libre de todo tipo de responsabilidad sobre el contenido de la obra y que asume la responsabilidad frente a cualquier reclamo o demanda por parte de terceros de manera exclusiva.

Aceptando esta licencia, se cede a la Universidad Técnica de Machala el derecho exclusivo de archivar, reproducir, convertir, comunicar y/o distribuir la obra mundialmente en formato electrónico y digital a través de su Repositorio Digital Institucional, siempre y cuando no se lo haga para obtener beneficio económico.

Machala, 04 de septiembre de 2019



RAMIREZ CARRION GISELLE KATHERINE
0704619063



RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La hipertensión arterial y obesidad son factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares cada vez más frecuente en atención primaria. Los fármacos antihipertensivos se usan para controlar la presión arterial, sin embargo, se debe considerar los efectos metabólicos y los beneficios a largo plazo.

OBJETIVO: Analizar el tratamiento farmacológico antihipertensivo más adecuado para pacientes hipertensos con obesidad a nivel de atención primaria en salud.

MATERIALES Y MÉTODOS: Se realizó una revisión en base de datos PubMed, Cochrane y Trip Database, seleccionando artículos indexados de los últimos cinco años que contribuyen al desarrollo de esta temática.

RESULTADOS: Se encontraron 15 artículos que investigaron los principales grupos farmacológicos usados en la hipertensión arterial en pacientes obesos. En la mayor parte de la literatura se recomienda como primera línea los bloqueadores del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) por sus beneficios. Se halló que los bloqueadores de canales de calcio tienen efectos metabólicos neutros. Se recomiendan los tiazídicos en los casos con expansión de volumen y retención de sodio. Finalmente, los beta-bloqueadores de primera y segunda generación no aportan beneficios metabólicos, mientras que los de tercera generación (vasodilatadores) manifiestan efectos metabólicos neutros y favorecedores.

CONCLUSIÓN: Las revisiones sistemáticas en el manejo de la hipertensión arterial en pacientes obesos recomiendan el uso de los bloqueadores SRAA como primera opción terapéutica ya que, por sus indicaciones y efectos adversos, pueden ser aplicados en todos los niveles de atención primaria de salud (considerando comorbilidades, presencia de daño orgánico, factores de riesgo y respuesta al tratamiento).

PALABRAS CLAVE

Hipertensión arterial, obesidad, antihipertensivos, farmacoterapia, adultos.

ABSTRACT

INTRODUCTION: High blood pressure and obesity are risk factors for cardiovascular diseases that are increasingly common in primary care. Antihypertensive drugs are used to control blood pressure however, metabolic effects and long-term benefits should be considered.

OBJECTIVE: To analyze the most appropriate antihypertensive drug treatment for hypertensive patients with obesity at the level of primary health care.

MATERIALS AND METHODS: A review was carried out in PubMed, Cochrane and Trip Database, selecting indexed articles from the last five years that contribute to the development of this theme.

RESULTS: We found 15 articles that investigated the main pharmacological groups used in hypertension in obese patients. In most of the literature, blockers of the renin angiotensin aldosterone (SRAA) system are recommended as a first line because of their benefits. It was found that calcium channel blockers have neutral metabolic effects. Thiazides are recommended in cases with volume expansion and sodium retention. Finally, the first- and second-generation beta-blockers do not provide metabolic benefits, while the third generation (vasodilators) manifest neutral and favorable metabolic effects.

CONCLUSION: Systematic reviews in the management of hypertension in obese patients recommend the use of SRAA blockers as the first therapeutic option since, due to their indications and adverse effects, they can be applied at all levels of primary health care (considering comorbidities, presence of organic damage, risk factors and response to treatment).

KEYWORDS

Hypertension, obesity, antihypertensives, pharmacotherapy, adults.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	4
2. DESARROLLO	6
2.1 ASPECTOS GENERALES DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL, OBESIDAD Y FISIOPATOLOGÍA	6
2.1.1 Hipertensión arterial y obesidad	6
2.1.2 Fisiopatología.....	6
2.2 DIAGNÓSTICO Y CLASIFICACIÓN	7
2.2.1 Hipertensión Arterial.....	7
2.2.2 Obesidad	8
2.3 FARMACOTERAPIA	9
2.3.1 Objetivo de tratamiento antihipertensivo	9
2.3.2 Inicio de tratamiento farmacológico antihipertensivo	9
2.3.3 Fármacos Antihipertensivos.....	10
2.3.3.1 Diuréticos Tiazídicos.....	10
2.3.3.2 Bloqueo del sistema renina angiotensina aldosterona.....	12
2.3.3.3 Bloqueadores de los canales de calcio (BCC).....	13
2.3.3.4 Bloqueadores Beta	14
2.3.4 Recomendaciones y estrategias para el manejo de pacientes hipertensos obesos. 16	
2.3.4.1 Consideraciones de la farmacoterapia contra la obesidad en pacientes hipertensos	17
3 CONCLUSIÓN	18
4. REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA	20
5. ANEXOS	23

1. INTRODUCCIÓN

Según datos internacionales la prevalencia mundial de hipertensión arterial en adultos en adultos de 18 años o más se situó en un 22% en el 2014¹, las tasas de tratamiento y control de la hipertensión arterial son del 50% y 20% respectivamente². La hipertensión arterial es la causa de por lo menos el 45% de las muertes por cardiopatías y el 51% de las muertes por accidente cerebrovascular³.

La hipertensión arterial está fuertemente vinculada con la obesidad; se estima que el 75% de la incidencia de hipertensión arterial está directamente asociada con sobrepeso y obesidad, por lo cual se convierte en un problema común que generalmente se maneja en un entorno de atención primaria^{4,5}.

La OMS considera la elevación de presión arterial como el factor de riesgo más importante de muerte y discapacidad en todo el mundo; que afecta a más de mil millones de personas y causa aproximadamente 9,4 millones de muertes cada año⁶.

En los últimos 33 años, 1769 estudios indicaron que la proporción de adultos con índice de masa corporal (IMC) igual o mayor a 25 kg/m² aumentó entre 1980 y 2013 del 28% al 37% en hombres y del 29% al 38% en mujeres⁷. En 2014, se estimó que 1.900 millones de adultos en todo el mundo tenían sobrepeso (26.38% de la población mundial) y 600 millones eran obesos (8.3%); la prevalencia mundial de obesidad se duplicó de 1980 a 2014⁴.

La hipertensión arterial en personas no obesas a menudo proviene del aumento de la resistencia vascular sistémica, mientras que la hipertensión arterial relacionada con la obesidad es multifactorial e involucra predominantemente perturbaciones en el sistema nervioso simpático, homeostasis del volumen y alteraciones metabólicas; siendo causa preeminente de morbilidad y mortalidad cardiovascular⁵.

Considerando el hecho de que el 30% de los hipertensos no están diagnosticados, el 40% aún no se han tratado y de los tratados, el 65% no cumple con el objetivo de la presión arterial normal⁵; se justifica un régimen antihipertensivo que abarque los mecanismos subyacentes involucrados para lograr disminuir la presión arterial en pacientes obesos. Del mismo modo, es imprescindible que el tratamiento antihipertensivo no sea retrasado (hecho el diagnóstico) para lograr reducir el riesgo cardiovascular⁸.

En los últimos años, muchas clases de medicamentos antihipertensivos se han utilizado para controlar la presión arterial en pacientes obesos sin tener en cuenta los efectos metabólicos de estos antihipertensivos; los fármacos deben ser considerados con miras a mejorar el pronóstico a largo plazo y deben ofrecer beneficios no solo de control diario de la presión sanguínea sino evitar los efectos adversos⁹.

Los índices alarmantes en la población obesa que cursa con hipertensión arterial generan altas tasas de morbimortalidad a nivel mundial lo que me ha permitido indagar para poder aplicar dichos conocimientos en la resolución de la enfermedad. Por ende, el objetivo de este artículo es analizar el tratamiento farmacológico antihipertensivo más adecuado para pacientes hipertensos con obesidad a nivel de atención primaria en salud.

2. DESARROLLO

2.1 ASPECTOS GENERALES DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL, OBESIDAD Y FISIOPATOLOGÍA

2.1.1 Hipertensión arterial y obesidad

La Revista Española de Cardiología, Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Europea de Hipertensión, define la hipertensión arterial como una presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg y/o una presión arterial diastólica ≥ 90 mmHg medidas en la consulta médica¹⁰. La hipertensión relacionada con la obesidad se refiere a la condición clínica frecuentemente detectada en la práctica diaria caracterizada por la presencia de valores clínicos de presión arterial $\geq 140/90$ mmHg en pacientes con un índice de masa corporal superior a 30 kg/m^2 ¹¹.

El índice de masa corporal (IMC), el marcador de adiposidad más comúnmente utilizado está fuertemente relacionado con la presión arterial; y los estudios de aleatorización mendeliana y los ensayos de intervención aleatoria de pérdida de peso sugieren que esta relación es causal¹².

2.1.2 Fisiopatología

La evidencia acumulada sugiere que, las respuestas inmunes e inflamatorias innatas y adaptativas disfuncionales contribuyen a la disfunción vascular y la patogénesis de la hipertensión¹³. (Anexo 1).

Los cambios metabólicos en el tejido adiposo conducen a una secreción alterada de moléculas y hormonas bioactivas denominadas colectivamente adipocinas tales como angiotensinógeno, factor estimulante de aldosterona, dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), leptina, resistina, factor de necrosis tumoral, interleucina 6, adiponectina. Estos factores pueden contribuir a la resistencia a la insulina asociada a la obesidad e hipertensión¹³. La hiperinsulinemia produce un aumento de la reabsorción del sodio y de la actividad del sistema nervioso simpático (SNS) y, por lo tanto, contribuye al aumento de la presión arterial¹⁴.

La relación entre la obesidad y la actividad anormal del eje renina-angiotensina-aldosterona se puede entender basándose en varios estudios que afirman que los adipocitos son una fuente local de angiotensinógeno y angiotensina II, esta última que actúa como regulador de la norepinefrina¹⁵. La aldosterona activa la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato-oxidasa (NADPH), la cual promueve el estrés oxidativo y disminuye el óxido nítrico (NO), este último encargado de la tonicidad vascular y vasodilatación¹³.

Se han sugerido varios factores para promover la hipertensión asociada a la obesidad mediante la activación del sistema SNS incluyendo hiperinsulinemia, hiperleptinemia y activación del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) a través de angiotensina II, disfunción barorrefleja y apnea obstructiva del sueño (AOS)¹³.

La hiperinsulinemia, la activación inapropiada de SRAA y SNS también contribuyen al aumento de la reabsorción de sodio. La remodelación vascular renal y la inflamación tubulointersticial debida a una respuesta inmune e inflamatoria sistémica, niveles elevados de ácido úrico, células inmunes proinflamatorias circulantes, inflamación aumentada, estrés oxidativo y fibrosis contribuyen colectivamente al daño renal¹³. Además, también se produce un aumento del gasto cardíaco que puede ser el resultado de la activación simpática y la expansión del volumen plasmático debido a la retención de sodio¹⁵.

2.2 DIAGNÓSTICO Y CLASIFICACIÓN

2.2.1 Hipertensión Arterial

La guía de la Sociedad Europea de Cardiología y la Sociedad Europea de Hipertensión (ESC/ESH) establece valores de presión arterial sistólica (PAS) ≥ 140 y/o presión arterial diastólica (PAD) ≥ 90 mmHg tomada repetidamente en la consulta o una sola toma cuando el estadio de la hipertensión arterial sea grado 3^{10,16}.

El uso de MAPA (monitorización ambulatoria de la presión arterial) o AMPA (automedición de la presión arterial) se recomienda como una estrategia alternativa para confirmar la hipertensión arterial (HTA), siempre que sea logística y económicamente viable ya que proporciona información clínica adicional en la detección de HTA de bata blanca¹⁰.

La clasificación de la Sociedad Europea de Cardiología / Sociedad Europea de Hipertensión¹⁰.

- Óptimo si PAS <120 mm Hg y la PAD <80 mm Hg normal.
- Normal si PAS 120-129 mm Hg y / o PAD 80-84 mm Hg.
- Normal alto si PAS 130-139 mm Hg y / o PAD 85-89 mm Hg.
- Hipertensión de grado 1 si PAS 140-159 mm Hg y / o PAD 90-99 mm Hg.
- Hipertensión de grado 2 si PAS 160-179 mm Hg y / o PAD 100-109 mm Hg.
- Hipertensión de grado 3 si PAS \geq 180 mm Hg y / o PAD \geq 110 mm Hg.

2.2.2 Obesidad

Todos los pacientes adultos deben someterse a pruebas de detección de sobrepeso y obesidad midiendo la altura, el peso y calculando el IMC como parte del examen físico de rutina. Además, se sugiere medir la circunferencia de la cintura en aquellos con IMC entre 25 y 35 kg/m², ya que la adiposidad abdominal (y el riesgo asociado: diabetes, hipertensión, enfermedad cardíaca) puede no capturarse en este rango de IMC⁷.

La obesidad generalmente se clasifica por el IMC, se calcula como el peso corporal en kilogramos dividido por la altura en metros cuadrados (kg / m²). También se han utilizado otros métodos como la circunferencia de la cintura, la grasa central y periférica, pero actualmente se sigue utilizando el IMC para clasificarlo⁷.

De acuerdo con el índice de masa corporal; los individuos se asignan a cinco categorías diferentes como:

- Rango normal :18.5–24.9 kg/m².
- Sobrepeso: 25–29.9 kg/m².
- Obesidad clase 1: 30–34.9 kg/m².
- Obesidad clase 2: 35–39.9 kg/m².
- Obesidad clase 3: igual o mayor a 40 kg/m².

La obesidad mórbida se considera obesidad de grado 3 u obesidad de grado 2 más comorbilidades significativas relacionadas con la obesidad⁷.

2.3 FARMACOTERAPIA

2.3.1 Objetivo de tratamiento antihipertensivo

Guía de la ESC / ESH:

El primer objetivo es reducir la PA (presión arterial) a $<140/90$ mmHg en todos los pacientes si se tolera bien; la PA tratada debe conseguir el objetivo $\geq 130/80$ mmHg en la mayoría de los pacientes. En menores de 65 años deben lograr un objetivo de PAS de 120-129 mmHg. Para los pacientes mayores de 65 años que reciben tratamiento antihipertensivo se recomienda un objetivo de PAS de 130-139 mmHg para cualquier nivel riesgo cardiovascular (CV) y con enfermedad cardiovascular (ECV). Se debe establecer un objetivo de PAD <80 mmHg para todos los pacientes hipertensos, independientemente del nivel de riesgo y las comorbilidades¹⁰.

2.3.2 Inicio de tratamiento farmacológico antihipertensivo

- Los antihipertensivos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), bloqueadores de los receptores de angiotensina II (ARA II), bloqueador de los canales de calcio (BCC) y diuréticos han demostrado ser efectivos para disminuir la PA y los eventos cardiovasculares en estudios clínicos controlados y por ello se indican como fármacos de base para el tratamiento antihipertensivo^{10,16}.
- El tratamiento combinado está recomendado en pacientes con PA a más de 20/10 mmHg por encima de la meta. Únicamente considerar la monoterapia en HTA grado 1 de bajo riesgo o en pacientes muy ancianos (80 años) o más frágiles^{10,16}.
- La combinación de fármacos de elección debe incluir un bloqueador del SRAA más un BCC o un diurético¹⁰.
- Se debe combinar beta-bloqueantes (BB) con otro de los 5 fármacos principales cuando hay indicación clínica específica como insuficiencia cardíaca¹⁰.
- No se recomienda la combinación de 2 bloqueadores del SRAA¹⁰.
- Se considera empezar inmediatamente de tratamiento antihipertensivo en pacientes con HTA de grado 2 o 3 o que presenten riesgo CV¹⁰. (Anexo 2).
- En pacientes mayores de 80 años con HTA administrar tratamiento farmacológico y cambios en el estilo de vida si la PAS es ≥ 160 mmHg¹⁰.

- En la HTA de grado 1 se debe empezar con cambios en el estilo de vida para normalizar la PA. Si presenta riesgo bajo-moderado y sin daño orgánico, se debe considerar iniciar antihipertensivo si no logra alcanzar una PA normal después de una etapa de cambios en el estilo de vida¹⁰. Si presenta riesgo alto o evidencia de daño orgánico, se debe empezar inmediatamente tratamiento farmacológico antihipertensivo¹⁰.
- Pacientes > 65 años, pero no > 80 años y presenten HTA grado 1, se recomienda tratamiento farmacológico y cambios en el estilo de vida, siempre que se tolere el tratamiento¹⁰.
- Para los pacientes con PA normal-alta (130-139/85-89 mmHg) empezar con modificaciones del estilo de vida, en caso de presentar un riesgo cardiovascular elevado o ECV establecida considerar terapia farmacológica¹⁰.

2.3.3 Fármacos Antihipertensivos

2.3.3.1 Diuréticos Tiazídicos

Se ha demostrado que los diuréticos tipo tiazida, particularmente la clortalidona, por su acción prolongada puede otorgar una opción óptima en el primer paso de la terapia antihipertensiva para la prevención de todos los tipos de morbimortalidad cardiovascular y de la insuficiencia cardiaca según metanálisis y ensayos clínicos aleatorizados (ECA)^{17,10}.

La evidencia utilizada para favorecer esta recomendación del agente antihipertensivo inicial se observó en el ensayo Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack (ALLHAT), el mismo que obtuvo críticas significativas por el gran subgrupo de pacientes con y obesidad^{8,18}.

En un investigación Post hoc a la publicación inicial de ALLHAT, examinaron el efecto de clortalidona, lisinopril o amlodipino en relación a la glucosa en función de su peso corporal (IMC: <25, 25-29, > 30 kg / m²); curiosamente se encontró que la glucosa en ayunas (GA) aumentaba en los tres grupos, aunque el mayor aumento se observó con la clortalidona, con un aumento en GA de 8.5 mg / dl, en comparación con un 5.5 mg / dl en amlodipino, y 3.5 mg / dl de GA en lisinopril^{8,19}.

Cabe destacar que no hubo aumento de la enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular, eventos cardiovasculares, mortalidad total o enfermedad renal terminal asociada con el aumento de GA en el grupo de clortalidona en 2 años de seguimiento⁸.

Los hallazgos llevan a los autores a concluir que a pesar de que puede haber una mayor incidencia de la diabetes en desarrollo después de la terapia con clortalidona, esto no parece llevar a un aumento del riesgo cardiovascular o renal⁸.

La combinación de diuréticos tiazídicos con diuréticos ahorradores de potasio o la administración conjunta de suplementos de potasio parece mitigar el efecto hiperglucémico, lo mismo podría aplicarse a la combinación de diuréticos tiazídicos con bloqueantes del sistema renina-angiotensina¹⁹.

En un subanálisis de la encuesta Treat to Target (Alemania), en participantes hipertensos con síndrome metabólico, en el que un grupo recibió irbesartán como monoterapia y otro grupo recibió una combinación de irbesartán con hidroclorotiazida (HCTZ), se evaluaron los siguientes componentes (HDL, TG, circunferencia de la cintura, glucosa en ayunas), y se observó que hubo resultados positivos en ambos grupos, por lo que se presume que el ARA II (irbesartán) ejerce un efecto protector contra los efectos metabólicos negativos de los diuréticos tiazídicos¹⁹.

En el estudio español OLAS (olmesartán más amlodipino y olmesartán más hidroclorotiazida en el síndrome metabólico), hubo 120 pacientes con síndrome metabólico e HTA en Etapa I y Etapa II que fueron aleatorizados para recibir olmesartán más amlodipino u olmesartán más hidroclorotiazida con un seguimiento finalizado en 78 semanas. Al final del estudio se encontró que, con el mismo nivel de disminución de la PA, la combinación de olmesartán más amlodipino tuvo un mayor efecto beneficioso en algunos parámetros metabólicos (medidos como el índice de resistencia a la insulina) que la combinación de olmesartán más hidroclorotiazida. Además la resistencia a la insulina disminuyó, los niveles de adiponectina aumentaron y hubo una menor ocurrencia de nuevos casos de diabetes mellitus, en pacientes que recibieron la combinación de antagonista de calcio en comparación con la combinación de hidroclorotiazida²⁰.

En comparación con la HCTZ, la clortalidona tiene una vida media más larga y es algo más efectiva en la disminución de la PA. La clortalidona reduce significativamente el riesgo de resultados cardiovasculares, pero es más probable que se asocie con consecuencias metabólicas adversas. Sobre la base de estas observaciones, algunos sugieren dosis bajas a moderadas de clortalidona como el diurético de elección. En ausencia de insuficiencia cardíaca congestiva manifiesta e insuficiencia renal se prefieren los diuréticos tiazídicos sobre los diuréticos de asa⁵.

Según la Revisión sistemática de ATOM (Treatment efficacy of anti-hypertensive drugs in monotherapy or combination) y metanálisis de ensayos clínicos que evaluó la reducción de la PA en las principales clases de fármacos antihipertensivos en monoterapia, la mayoría de los medicamentos lograron reducciones medias de la PAS entre 10 y 15 mm Hg y la reducción de la PAD produjeron una disminución de 5 a 10 mm Hg; sin embargo en terapia combinada el olmesartán/HCTZ y valsartán/HCTZ lograron una disminución de PAS mayor de 20 mm Hg Y PAD fue de menos 12.8²¹.

2.3.3.2 Bloqueo del sistema renina angiotensina aldosterona

Se espera que el bloqueo del SRAA tenga un efecto positivo no sólo en el tratamiento de la HTA sino también sobre el metabolismo de la glucosa, por lo que se han propuesto como el tratamiento antihipertensivo preferido en este grupo de pacientes^{19,15}.

Los pacientes hipertensos con obesidad frecuentemente requieren terapia de combinación antihipertensiva. Un enfoque general ampliamente aceptado es combinar IECA o ARA II con un bloqueador de los canales de calcio (BCC) y / o un diurético⁵. Hay evidencia del Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) y Captopril Prevention Project (CAPPP) de que los IECA pueden prevenir o retardar el desarrollo de diabetes de tipo 2¹⁴.

Los inhibidores SRAA (IECA y ARA-II) son efectivos para la prevención o la regresión del daño orgánico causado por HTA como la hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI); con una disminución similar de la PA. Los IECA y ARA II también están indicados para pacientes que presentaron infarto al miocardio (IM) e insuficiencia cardíaca. Los IECA se relaciona con edema angioneurótico, especialmente en afrodescendientes y para estos pacientes es preferible el uso de ARA II^{10,14}.

Los IECA y ARA II reducen el riesgo de albuminuria y retarda la progresión de la enfermedad renal crónica (ERC).¹⁰ Por ello, puede ser razonable recomendar IECA y ARA II como tratamiento de primera línea para la HTA relacionada con la obesidad¹⁴.

Un metanálisis reciente que comparó telmisartán con otros ARA II, en términos de control de la PA y metabolismo de la glucosa, condujo a una mejora significativa en la resistencia a la insulina; mientras que las reducciones en la PA no fueron significativamente diferentes entre telmisartán y otros ARA II¹⁹.

En un estudio prospectivo aleatorizado en pacientes con HTA e intolerancia a la glucosa se comparó el telmisartán frente al candesartán. Se observó que el telmisartán disminuyó el peso corporal y aumento los niveles séricos de adiponectina en comparación con el candesartán, esto sugiere al telmisartán como un ARA II preferido en el manejo la hipertensión relacionado a la obesidad⁵.

En el estudio Treatment in Obese Patients with Hypertension (TROPHY) prospectivo, multicéntrico y doble ciego, los pacientes hipertensos obesos fueron aleatorizados para recibir dosis crecientes de hidroclorotiazida (12.5, 25 y 50 mg) o lisinopril (10, 20 y 40 mg), con el objetivo de una PA diastólica <90 mmHg. En este estudio, el 60% de los pacientes obesos que recibieron monoterapia con lisinopril habían alcanzado la meta de PA, en comparación con sólo el 43% de los pacientes que tomaron HCTZ ($p < 0.05$). Además, los pacientes que recibieron HCTZ tenían glucosa en plasma significativamente más alta y una disminución significativa de potasio en plasma en comparación con el grupo de lisinopril lo que sugiere un efecto de clase más favorable con los inhibidores de la ECA en la población obesa⁸.

2.3.3.3 Bloqueadores de los canales de calcio (BCC)

Los bloqueadores de los canales de calcio tienen efectos neutros sobre el metabolismo lipídico y resistencia a la insulina y son preferidos por muchos para la terapia inicial o cuando se utiliza como terapia de combinación con un IECA o ARA II^{8,17}.

Los BCC se compararon con los beta bloqueadores en cuanto a la disminución de progresión de la aterosclerosis, hipertrofia del ventrículo izquierdo y proteinuria, se demostró que los BCC fueron más efectivos¹⁰.

Así mismo, se ha demostrado previamente que los BCC puede afectar la función endotelial no solo a través de una disminución en la concentración de Ca^{2+} , sino también a través de un aumento en la producción de NO (que es un poderoso factor de relajación vascular). El mecanismo de su acción es la dilatación de las arteriolas periféricas lo que reduce la resistencia vascular periférica y la PA²².

Un estudio que analizó los beneficios adicionales de la terapia antihipertensiva combinada con BCC y ARA II (lacidipino y candesartán) en pacientes hipertensos con sobrepeso y obesidad, encontraron una mejora de la función endotelial debido al menor nivel de estrés oxidativo y una disminución significativa de citocinas proinflamatorias²².

Se ha demostrado que el tratamiento combinado de BCC con los inhibidores de SRAA es eficiente en hipertensos con obesidad. El estudio realizado en pacientes diabéticos con un IMC > 30 kg/m² e hipertensión, no controlada con enalapril en monoterapia, comparó lercanidipino con enalapril y lercanidipino con HCTZ después de un seguimiento de 20 semanas, la reducción de la PA \leq 130/85 mmHg, fue mayor en el grupo lercanidipino /enalapril que en lercanidipino/HCTZ. Más importante aún, las anomalías en la microcirculación retiniana, así como el aumento anormal de la rigidez arterial mejoraron sólo con lercanidipino/enalapril. Por lo tanto, parece que esta combinación de drogas ejerce efectos cardiovasculares aditivos al favorecer una regresión de las alteraciones estructurales vasculares detectables en la hipertensión a nivel de macrocirculación y microcirculación. Es probable que estos efectos, también conocidos como "propiedades auxiliares" de un determinado fármaco antihipertensivo o combinación de fármacos, dependen de la acción antioxidante y antiinflamatoria del lercanidipino a nivel endotelial¹¹. Con respecto a la etnia, se recomienda el uso de diuréticos o BCC en pacientes afrodescendientes. Se ha informado una respuesta menor de estos pacientes a los betabloqueantes y a los IECA/ARA II, así como una mayor reducción de la PA con diuréticos y BCC^{6,21}.

2.3.3.4 Bloqueadores Beta

Los betabloqueantes convencionales se han empleado por más de cuarenta años para el tratamiento de la HTA, sin embargo, su aplicación en pacientes con sobrepeso y obesidad es materia de controversia pues provocan efectos desfavorables sobre el peso, frecuencia cardíaca y metabolismo de los lípidos y glucosa. Estos efectos pueden provocar alteraciones en la tolerancia a la glucosa, disminución de HDL y aumento de triglicéridos y VLDL. También al reducir la frecuencia cardíaca predispone a estos pacientes al sedentarismo convirtiéndose en factor de riesgo para la ganancia de peso y obesidad⁹.

En cuanto a su mecanismo de acción los betabloqueantes tradicionales, de primera y segunda generación, ejercen dos efectos: son selectivos únicamente para receptores beta-1 (atenolol, metoprolol) o no son selectivos y antagonizan los receptores adrenérgicos beta-1 y beta-2 (propranolol). Este mecanismo provoca un bloqueo simpático incompleto y a pesar de que ejerce una reducción de la PA por reducción del gasto cardíaco, no causa efecto alguno o probablemente empeora la resistencia vascular como consecuencia de no lograr un bloqueo de los receptores alfa^{8,15}.

En el caso del carvedilol y el nebivolol (bloqueadores β de tercera generación) actúan como vasodilatadores con bloqueo α , la situación cambia y se recomiendan en pacientes en el contexto de obesidad e HTA; pues favorecen la eliminación periférica de glucosa y parecen carecer de efectos metabólicos negativos incluido el aumento de peso^{5,9}.

El estudio de efectos glucémicos del Carvedilol y Metoprolol (GEMINI), en el que participaron 1235 participantes quienes utilizaban un inhibidor del SRAA, fueron seleccionados al azar para reemplazarlo por carvedilol o metoprolol por 5 meses. Quienes usaron carvedilol evidenciaron mejor sensibilidad a la insulina y progresión más lenta a la microalbuminuria, el HDL no se fue afectado, mientras que el colesterol total y triglicéridos mostraron valores más bajos. Sin embargo, el grupo de metoprolol mostró en general resultados contrarios¹⁹.

El estudio prospectivo YESTONO en el que participaron 2838 pacientes con HTA y diabetes mellitus tipo 2 compararon Nebivolol frente al metoprolol, el grupo que uso nebivolol mostró mejoría en casi todos los parámetros metabólicos que incluyeron: HDL, LDL, triglicéridos, GA, HbA1c y microalbuminuria luego de 3 meses de tratamiento en comparación con metoprolol. Después de 6 meses de tratamiento se observó además reducción de la resistencia a la insulina y estrés oxidativo en el grupo de nebivolol en contraste con metoprolol¹⁹.

En un ensayo clínico con 80 pacientes, se dividieron dos grupos uno con carvedilol y otro con nebivolol. Se realizó un seguimiento por cuatro meses y se tomaron en cuenta las variables de glucosa plasmática en ayunas, valor de insulina, perfil lipídico (HDL, LDL, colesterol total triglicéridos, apolipoproteína A1 y apolipoproteína B) y el índice de resistencia a la insulina. Estas variables fueron comparadas antes y cuatro meses después del tratamiento. Se observó que la PA y la frecuencia cardíaca disminuyeron significativamente en ambos fármacos en comparación con los antihipertensivos que usaban anteriormente (ambos $P < .001$). La glucosa en suero ($P < .001$), insulina ($P < .01$), la resistencia a la insulina ($P < .01$), HDL ($P < .001$), LDL ($P < .001$), colesterol total ($P < .001$) y los niveles de apolipoproteína B ($P < .05$) disminuyeron de manera similar en los grupos de carvedilol y nebivolol después del tratamiento en comparación con los anteriores. Los niveles séricos de triglicéridos y apolipoproteína A1 no cambiaron después del tratamiento con ambos fármacos²³. La combinación de los bloqueadores beta-adrenérgicos tradicionales con BCC no dihidropiridínico provoca mayor riesgo de bradicardia y / o bloqueo atrio-ventricular²³.

2.3.4 Recomendaciones y estrategias para el manejo de pacientes hipertensos obesos

Se deberían considerar los inhibidores de SRAA como fármacos de primera línea para estos pacientes. Para los IECA, las comorbilidades que favorecen su indicación son la diabetes mellitus, cardiomiopatía congestiva y post infarto al miocardio. Mientras que para los ARAll son la diabetes mellitus, insuficiencia cardiaca congestiva con disminución de la fracción de eyección y en caso de intolerancia a los IECA. La Guía ESC/ESH indica como contraindicaciones absolutas para ambos grupos el embarazo, hiperpotasemia (>5,5 mmol/l), estenosis de la arteria renal bilateral y en los IECA además el edema angioneurótico previo^{5,10}.

Los BCC están indicados sobre todo en pacientes con angina de pecho, post infarto de miocardio y proteinuria. Las dihidropiridinas ha sido preferidas por su eficacia y porque solo se informan contraindicaciones relativas: taquiarritmia, insuficiencia cardiaca (NYHA III-IV) y antecedente de edema grave en las extremidades inferiores según la Guía ESC/ESH ^{5,10}.

El uso de diuréticos como tiazidas, diuréticos de asa y diuréticos ahorradores de potasio en estos pacientes está justificado en casos de expansión de volumen y retención de sodio⁵. La Guía ACC/AHA indica los diuréticos tiazidas, como la clortalidona, de preferencia por su vida media prolongada y la reducción comprobada de ECV, también recomienda monitorización para detectar hipocalcemia, hiponatremia y los niveles de ácido úrico y calcio. En pacientes con antecedentes de gota aguda se deben usar con precaución a menos que estén en tratamiento para reducir el ácido úrico. Los diuréticos de asa se prefieren, en lugar de las tiazidas, para pacientes con insuficiencia cardiaca sintomática o con insuficiencia renal crónica moderada a grave. Los diuréticos ahorradores de potasio son mínimamente efectivos como antihipertensivos, sin embargo, combinados con una tiazida pueden considerarse en pacientes con hipocalcemia. Se recomienda tener especial consideración o evitar el uso de diuréticos en pacientes con alteración renal o hepática^{5, 17}.

Los bloqueadores beta de primera y segunda generación no se recomiendan en pacientes hipertensos obesos. La Guía ACC/AHA recomienda su uso cuando esté justificado en enfermedad cardiaca isquémica, insuficiencia cardiaca, angina de pecho, taquicardia y post infarto de miocardio. La Guía ESC/ESH indica como contraindicaciones relativas el síndrome metabólico (provoca una ganancia de peso 0.5 – 3.5 kg), intolerancia a la glucosa y en atletas y pacientes físicamente activos (por bradicardia) ^{5,10,17}.

Las contraindicaciones absolutas de los beta bloqueadores son: el asma, cualquier grado de bloqueo AV o sinoauricular y bradicardia (< 60 latidos por minuto)^{10,17}. En cuanto a la tercera generación de bloqueadores beta vasodilatadores (nebivolol, carvedilol), por sus aparentes efectos metabólicos neutros y favorables, deberían preferirse sobre los betabloqueantes anteriores en el mismo contexto clínico. El carvedilol se recomienda en pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida. Es importante evitar el cese abrupto con este grupo de fármacos^{5,8,17}.

2.3.4.1 Consideraciones de la farmacoterapia contra la obesidad en pacientes hipertensos

La dieta, el ejercicio y los cambios conductuales del estilo de vida se deben incluir en todos los enfoques para el manejo de pacientes con IMC ≥ 25 kg/m² y que otras herramientas como la farmacoterapia (en IMC ≥ 27 kg/m² con comorbilidad o IMC más de 30 kg/m²) y cirugía bariátrica (en IMC ≥ 35 kg/m² con comorbilidad o IMC superior a 40 kg/m²) se utilicen como complementos terapéuticos. Los pacientes con historial de incapacidad para perder o mantener con éxito el peso y que presenten factores de riesgos cardiovasculares son candidatos a tratamiento farmacológico o quirúrgico²⁴.

Actualmente la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) ha aprobado varios medicamentos anti-obesidad, la farmacoterapia puede ayudar a perder peso si la modificación del estilo de vida no es suficiente. Sin embargo, su uso debe considerarse cuidadosamente en pacientes obesos con HTA por sus características clínicas.²⁴ La pérdida de peso está mediada por la acción farmacológica sobre el apetito, aumento de saciedad y disminución del hambre²⁴.

Empezado el tratamiento farmacológico se debe evaluar su seguridad y eficacia al menos una vez al mes los primeros tres meses y luego cada tres meses en todos los pacientes²⁵. Se considera una respuesta efectiva al medicamento cuando existe una pérdida $\geq 5\%$ del peso corporal a los tres meses, si se alcanza este objetivo se puede continuar con el mismo esquema terapéutico. Una respuesta ineficaz se establece si la pérdida de peso es <5% a los tres meses o si existe intolerancia en cualquier momento en este caso se recomienda suspender el medicamento y considerar otras opciones farmacológicas²⁴.

La fentermina (agonista adrenérgico) induce la pérdida de peso al activar el SNS para aumentar el gasto de energía en reposo. Ya sea sola o combinada con topiramato, es útil en pacientes obesos jóvenes para ayudar a suprimir el apetito⁵. La fentermina y el dietilpropión están asociados a elevación de la PA y el pulso, por lo que no se recomiendan en pacientes con antecedentes de ECV y se sugiere precaución y un monitoreo cuidadoso en pacientes con antecedentes de HTA, arritmia cardíaca o convulsiones. La lorcaserina (agonista del receptor de serotonina) o el orlistat (inhibidor de la lipasa gástrica y pancreática) son una mejor opción terapéutica para estos pacientes²⁴.

La combinación naltrexona / bupropión se usa para tratar la obesidad en pacientes con antojos concomitantes o conductas adictivas relacionadas con alimentos, tabaquismo, alcohol y/o pacientes con depresión concomitante. Se debe evitar en pacientes con hipertensión no controlada. Si no se consigue una pérdida del 5% del peso corporal a las doce semanas, se debe suspender esta combinación^{5,24}.

Los agentes antidiabéticos agonistas del receptor GLP-1, como la liraglutida (pérdida de peso de 5.5 a 8 kg) no presentan efectos sobre la PA, por ello parecen ser útiles para estos pacientes. Además, según estudios ha demostrado disminuir el riesgo cardiovascular. Otro grupo de antidiabéticos, los inhibidores de SGLT-2, como la empagliflozina (pérdida de 1 a 3 kg) reducen la PA en pacientes con DM2; un efecto que puede contribuir a mejores resultados cardiovasculares. La metformina como agente de primera línea para DM2 y obesidad se asocia con una reducción de peso de 2.9 a 3.4 kg. Se recomienda que los pacientes con DM2 deben probar uno o más fármacos antidiabéticos antes de considerarse medicamentos específicos para la pérdida de peso⁵.

3 CONCLUSIÓN

Las consideraciones terapéuticas deben personalizarse en función de la causa, la comorbilidad asociada, presencia o ausencia de daño a órgano diana, la respuesta al tratamiento y otros factores de riesgo que definen el pronóstico y el tratamiento orientador. Aunque la modificación del estilo de vida con dieta y ejercicio debería ser la estrategia de manejo inicial, la mayoría de los sujetos no logran alcanzar el peso óptimo para normalizar la PA. Plantear la terapéutica adecuada en esta población de pacientes puede ser un desafío.

Los bloqueadores SRAA parecen la opción de primera línea más adecuada, con menores efectos metabólicos negativos y beneficios a largo plazo pues actúan de manera beneficiosa sobre el estado inflamatorio, el estrés oxidativo, homeostasis de la glucosa, protección metabólica, cardiovascular, renal y además un grado muy elevado de tolerabilidad; tomando en cuenta las contraindicaciones para este grupo de fármacos.

Los BCC son una buena opción terapéutica por sus efectos metabólicos neutros, sin embargo, pueden ser menos efectivos en sujetos gravemente obesos debido a la excitación simpática y retención de líquidos asociada (edema maleolar). Son de elección en afrodescendientes.

Aunque existe precaución con respecto al uso de diuréticos tiazídicos en pacientes hipertensos con obesidad dado su efecto de resistencia a la insulina, dislipidemias, hiperuricemia y fomentar la incidencia a diabetes; sin embargo, previene todos los tipos de morbimortalidad cardiovascular y de insuficiencia cardíaca por encima de los otros grupos farmacológicos y se lo debería considerar si presenta retención de sodio o expansión de volumen.

Los bloqueadores-beta tradicionales de primera y segunda generación (propranolol, atenolol, metoprolol) no se deberían usar por sus efectos metabólicos negativos a menos que presente indicación por cardiopatía isquémica o insuficiencia cardíaca. Los beta-bloqueadores alfa adrenérgicos de tercera generación (nebivolol, carvedilol) son favorecedores en cuanto a sus efectos secundarios metabólicos como la disminución la glucosa, resistencia a la insulina, aumento de HDL, disminución del LDL, colesterol total, efectos neutros en los triglicéridos y apolipoproteína A1, por lo que se pueden considerar a sobre las generaciones anteriores para esta población de pacientes.

4. REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Organización Mundial de la Salud. Enfermedades Cardiovasculares. Ginebra: OMS. 2017. Disponible en: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).
2. Lu J, Lu Y, Wang X, Li X, Linderman GC, Wu C, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in China: data from 1.7 million adults in a population-based screening study (China PEACE Million Persons Project). *The Lancet*. 2017; 390(10112), 2549–2558. Doi:10.1016/s0140-6736(17)32478-9.
3. Organización Mundial de la salud. Información general sobre la hipertensión en el mundo, una enfermedad que mata en silencio, una crisis de salud pública mundial. Ginebra: OMS. 2013. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/87679/WHO_DCO_WHD_2013.2_spa.pdf?sequence=1.
4. Leggio M, Lombardi M, Caldarone E, Severi P, D'Emidio S, Armeni M, et al. The relationship between obesity and hypertension: an updated comprehensive overview on vicious twins. *Hypertens Res*. 2017;40(12):947-963. DOI: 10.1038/hr.2017.75.
5. Carnagarin R, Matthews V, Gregory C, Schlaich MP. Pharmacotherapeutic strategies for treating hypertension in patients with obesity. *Expert Opin Pharmacother*. 2018;19(7):643-651. DOI: 10.1080/14656566.2018.1458092.
6. Ferdinand K, Nasser S. Management of Essential Hypertension. *Cardiol Clin*. 2017;35(2):231-246. DOI: 10.1016/j.ccl.2016.12.005.
7. Engin A. (2017) The Definition and Prevalence of Obesity and Metabolic Syndrome. In: Engin A., Engin A. (eds) *Obesity and Lipotoxicity. Advances in Experimental Medicine and Biology*, vol 960. Springer, Cham.
8. Owen JG, Reisin E. Anti-hypertensive drug treatment of patients with and the metabolic syndrome and obesity: a review of evidence, meta-analysis, post hoc and guidelines publications. *Curr Hypertens Rep*. 2015;17(6):558. DOI: 10.1007/s11906-015-0558-9.

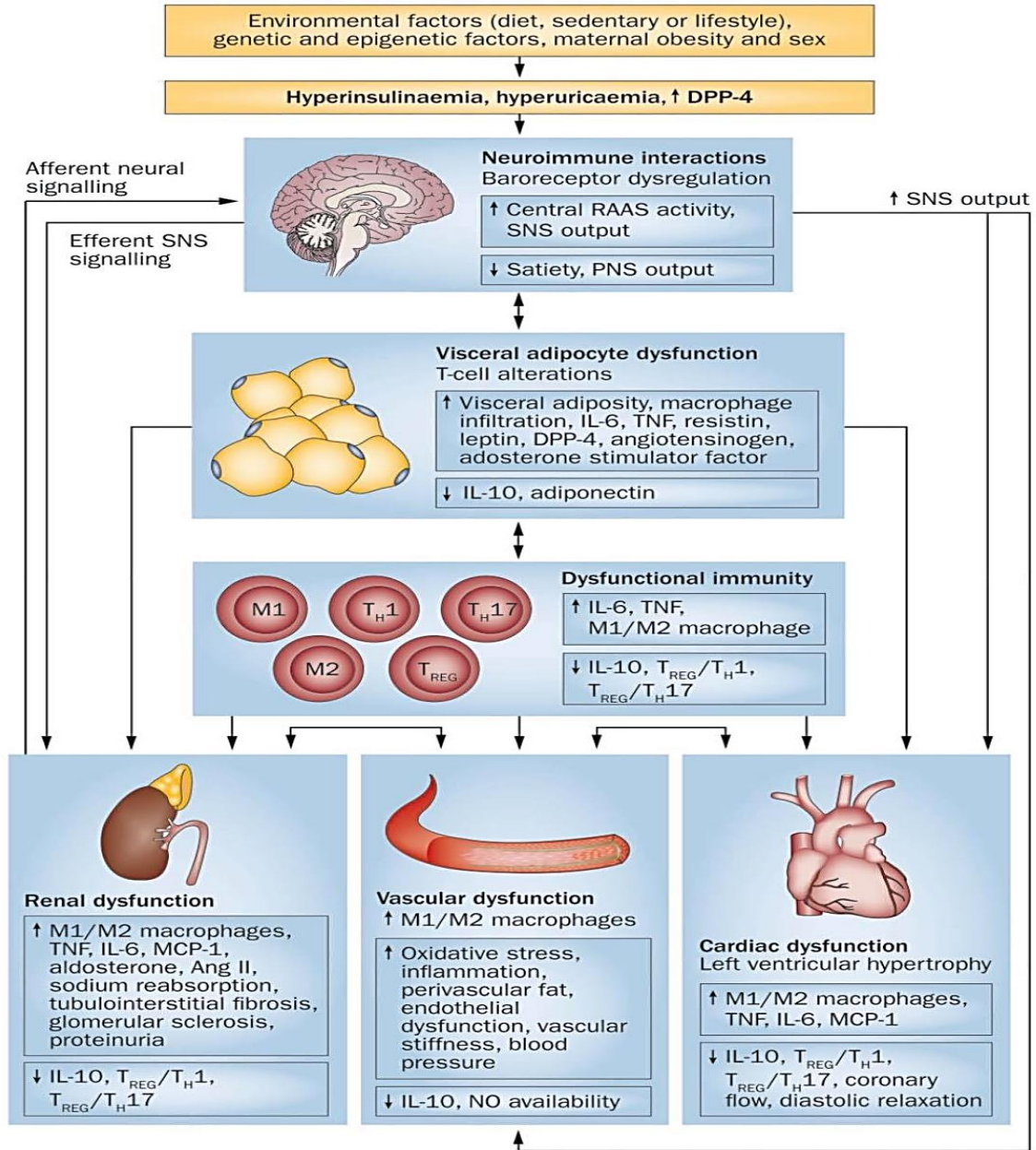
9. Marketou M, Gupta Y, Jain S, Vardas P. Differential Metabolic Effects of Beta-Blockers: An Updated Systematic Review of Nebivolol. *Curr Hypertens Rep.* 2017;19(3):22. DOI: 10.1007/s11906-017-0716-3.
10. Williams B, Mancia G, Spiering W, Azizi M, Burnier M, Coca A, et al. Guía ESC/ESH 2018 sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial. *Rev Esp Cardiol.* 2019; 72(2): 160.e1-e78. DOI: 10.1016/j.recesp.2018.12.005.
11. Grassi G. Lercanidipine/enalapril combination in the management of obesity-related hypertension. *Integr Blood Press Control.* 2016; 9: 69–77. DOI: 10.2147/IBPC.S92779.
12. Gnatiuc L, Alegre J, Halsey J, Herrington W, López M, Lewington S, et al. Adiposity and Blood Pressure in 110 000 Mexican Adults. *Hypertension.* 2017; 69(4):608-614. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08791.
13. DeMarco V, Aroor A, Sowers J. The pathophysiology of hypertension in patients with obesity. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10(6):364-376. DOI: 10.1038/nrendo.2014.44.
14. García G, Martín D, Martínez M, Merchán C, Mayorga C, Barragán A. Fisiopatología de la hipertensión arterial secundaria a obesidad. *Arch Cardiol México.* 2017;87(4):336-344. DOI: 10.1016/j.acmx.2017.02.001.
15. Carnagarin, R., Gregory, C., Azzam, O. et al. *Curr Hypertens Rep* (2017) 19: 99. <https://doi.org/10.1007/s11906-017-0795-1>.
16. Ministerio de Salud Pública. Hipertensión arterial: Guía de Práctica Clínica (GPC). Quito: Dirección Nacional de Normatización; 2019. Disponible en: https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2019/06/gpc_hta192019.pdf.
17. Whelton P, Carey R, Aronow W, Casey D, Collins K, Dennison H, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension.*2018;71(6): e13–e115. DOI: <https://doi.org/10.1161/HYP.000000000000065>.
18. Reisin E, Graves J, Yamal JM, Barzilay JI, Pressel S, Einhorn PT, et al. Blood pressure control and cardiovascular outcomes in normal-weight, overweight, and obese

hypertensive patients treated with three different antihypertensives in ALLHAT. *J Hypertens*. 2014;32(7):1503-1513. DOI: 10.1097/HJH.000000000000204.

19. Katsimardou A, Imprialos K, Stavropoulos K, Sachinidis A, Doulas M, Athyros V. Hypertension in Metabolic Syndrome: novel insights. *Curr Hypertens Rev*. 2019; 15: 1-7. DOI: <https://doi.org/10.2174/1573402115666190415161813>.
20. Guerrero C, Rubio AF. Combination therapy in the treatment of hypertension. *Drugs Context*. 2018; 7:212531. DOI: 10.7573/dic.212531.
21. Paz M, Sáez M, Barceló M, Rodríguez J, Castro S, Lagarón C, et al. Treatment efficacy of anti-hypertensive drugs in monotherapy or combination: ATOM systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials according to PRISMA statement. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(30): e4071. DOI: 10.1097/MD.0000000000004071.
22. Ashcheulova T, Gerasimchuk N, Kovalyova O, Honchar O. Beneficial effects of combined therapy with lacidipine and candesartan in obese hypertensive patients. *Rom J Intern Med*. 2018;56(4):257-264. DOI: 10.2478/rjim-2018-0018.
23. Ozyildiz A, Eroglu S, Bal U, Atar I, Okyay K, Muderrisoglu H. Effects of Carvedilol Compared to Nebivolol on Insulin Resistance and Lipid Profile in Patients with Essential Hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2017;22(1):65-70. DOI:10.1177/1074248416644987.
24. Apovian C, Aronne L, Bessesen D, McDonnell M, Murad M, Pagotto U, et al. Pharmacological Management of Obesity: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(2),342-362. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3415>.

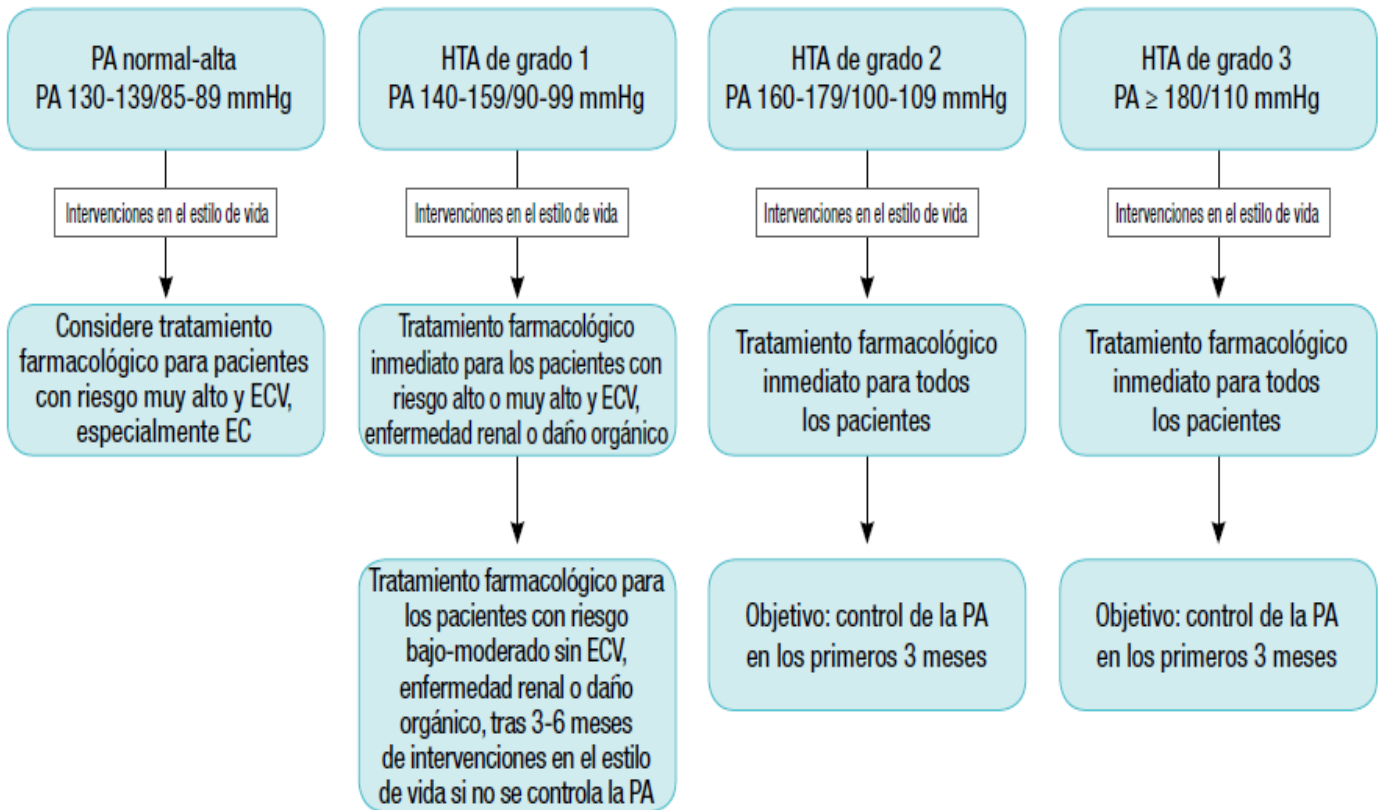
5. ANEXOS

Anexo 1: Mecanismo fisiopatológico de la hipertensión en la obesidad.



Fuente: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4308954/>

Anexo 2: Guía ESC/ESH. Inicio del tratamiento antihipertensivo en distintos niveles de la PA basal



Fuente: <https://www.revespcardiol.org/es-guia-esc-esh-2018-sobre-el-articulo-S0300893218306791>