

## Hipertensión arterial en el paciente obeso

Hypertension in Obese Patients

Alberto F. Rubio Guerra,\* Narváez Rivera Jorge L. \*\*

\* Unidad de Investigación. Unidad de Investigación Clínico-Metabólica. Hospital General de Ticomán SS DF. Mexican Group for Basic and Clinical Research In Internal Medicine, A.C.

\*\* Centro de Hipertensión Arterial y Enfermedades Cardiometabólicas. Ciudad de México.

---

Recibido: 6-06-17    Aceptado: 27-06-17

Correspondencia: Dr. Jorge Luis Narváez Rivera. Correo electrónico: micardiologo@gmail.com

### Resumen

La hipertensión arterial y la obesidad suelen coexistir en el mismo paciente, la asociación aumenta significativamente el riesgo de diabetes mellitus, cardiopatía isquémica e insuficiencia cardiaca. El control adecuado de la tensión arterial en el paciente obeso es prioritario para prevenir complicaciones cardiovasculares y renales. Se recomienda iniciar tratamiento farmacológico con inhibidores del eje renina angiotensina para reducir el riesgo de progresión a diabetes. Sin embargo, la mayoría de los pacientes van a requerir combinaciones de agentes para su control. En este escrito se revisan conceptos actuales en la fisiopatología de la hipertensión en el sujeto obeso y actualidades en su manejo.

**Palabras clave:** Obesidad, hipertensión arterial, riesgo cardiovascular.

### Abstract

Hypertension and obesity usually cluster in the same patient; such association increases the risk for the development of diabetes mellitus, coronary heart disease and cardiac failure. Hypertension control in obese patients must be the top priority for prevention of cardiac and renal complications. It is now recommended to start drug therapy with an inhibitor of the renin-angiotensin system to reduce the risk of progression to diabetes mellitus. However, most patients require combinations of antihypertensive agents to reach the recommended goals. In this paper we review some advances in the pathophysiology of hypertension in obese patients, and in the therapeutic strategies in the management of those patients.

**Key words:** Obesity, hypertension, cardiovascular risk

### Introducción

La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012 (ENSANUT 2012), encontró que en México la prevalencia de sobrepeso es de 38.8% y la de obesidad 32.4% en población mayor de 20 años de edad. En conjunto sobre peso y obesidad alcanzan el 71.3% de la población, lo que hace de México una de las naciones con mayor tendencia de aumento de sobre peso y obesidad en el mundo.<sup>1</sup> La misma ENSANUT señala que la prevalencia de hipertensión arterial en los mexicanos es del 31.5%, pero que en quienes padecen obesidad la prevalencia de hipertensión alcanza el 42.3%.<sup>1</sup>

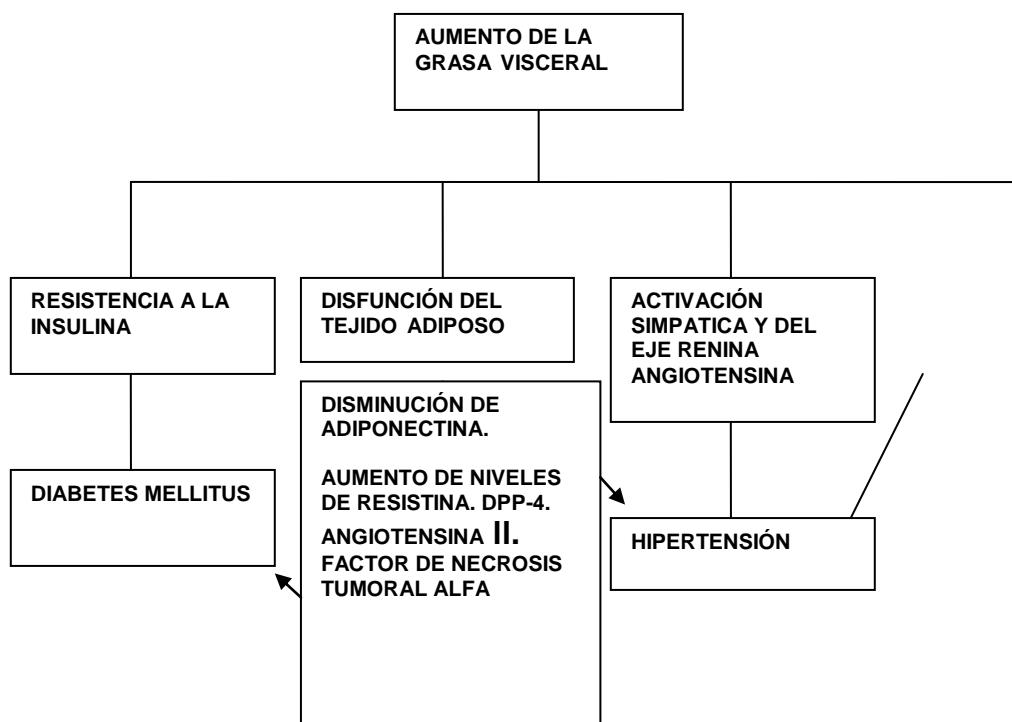
A nivel mundial, la hipertensión arterial ocupa el primer lugar como carga de enfermedad con un costo que en los Estados Unidos superó los 46 billones de dólares, mientras que la obesidad ocupa el sexto lugar, su impacto económico se calcula que supera el trillón de dólares.<sup>2</sup>

El factor de riesgo más importante para el aumento de las cifras de presión arterial es la obesidad, el incremento del perímetro abdominal tiene una relación directa con la hipertensión arterial, así, el 95% de los mexicanos con cintura menor a 83 cm, no padece hipertensión arterial (ni diabetes mellitus tipo 2), mientras que el 80% de la población con 90 cm o más de perímetro abdominal cursan con diabetes mellitus e hipertensión arterial<sup>3</sup>. El incremento de la grasa intraabdominal es el factor de riesgo más importante para la presencia de hipertensión arterial y enfermedad cardiovascular, entre otras complicaciones<sup>3</sup>.

A su vez, los estudios epidemiológicos muestran que entre el 60% y el 70% de los casos de hipertensión arterial pueden explicarse por exceso de tejido adiposo, y que cada incremento de 4.5 cm en la circunferencia de la cintura en el varón o 2.5 en la mujer, corresponde a un incremento de 1 mm Hg en la presión sistólica.<sup>4</sup>

La asociación entre hipertensión y obesidad favorece el desarrollo de diabetes mellitus, dislipidemias, enfermedad cardiovascular y cerebrovascular e insuficiencia cardiaca. Además produce hiperfiltración glomerular y con ello aumenta el riesgo de daño renal (Figura 1), favorece la hipertrofia ventricular izquierda<sup>3</sup>, y produce falta de respuesta al tratamiento antihipertensivo y disminuye el control de las cifras tensionales.<sup>4,5</sup>

**Figura 1. Consecuencias del aumento de grasa visceral**



### *Fisiopatología*

De acuerdo a la ley de Ohm, la presión arterial depende de dos factores, gasto cardíaco -que a su vez se ve afectado por la frecuencia cardíaca y el volumen intravascular- y las resistencias periféricas (influidas predominantemente por el radio interno del vaso), por lo que cualquier factor que aumente el gasto cardíaco o las resistencias periféricas generará hipertensión en el paciente.<sup>3</sup>

#### *Mecanismos hipertensores de la obesidad. (Figura 2)*

Estos pacientes presentan aumento en la actividad del sistema renina angiotensina (SRA) por varios mecanismos, como la resistencia a la insulina y la producción de angiotensina por el adipocito, esto provoca retención de sodio y agua e incremento del volumen circulante<sup>2-4</sup>. Los adipocitos son capaces de producir angiotensina, misma que además de actuar sobre el crecimiento y desarrollo del tejido adiposo, tiene efecto sistémico, de hecho, se ha postulado que en la obesidad, el exceso de angiotensina proviene del tejido adiposo.<sup>6</sup>

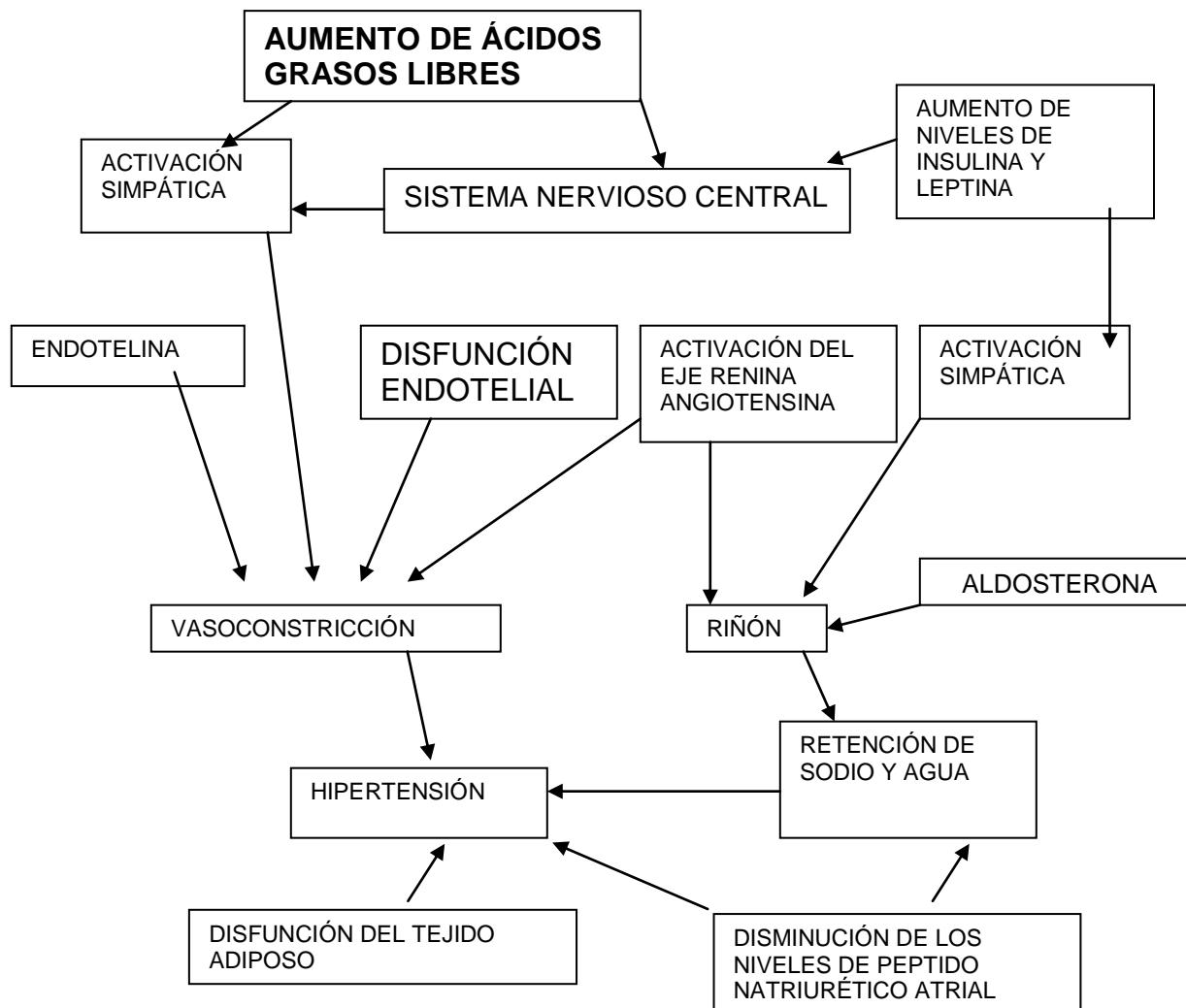
La estimulación simpática y la activación del SRA por insulina son efectos normales de la hormona que persisten en el síndrome de resistencia a la insulina, por esta razón, es más correcto decir que la resistencia a la insulina es selectiva -pues, no hay resistencia para diversas acciones deletéreas que acompañan al síndrome, tales como la activación del sistema renina-angiotensina y el sistema nervioso simpático- si esta resistencia fuese total, el daño resultante de este fenómeno metabólico, sería mucho menor.<sup>7</sup>

Los pacientes obesos cursan con niveles séricos aumentados de aldosterona, quizás por la producción de un factor liberador de mineralocorticoides por los adipocitos o por inducción de la producción de aldosterona a través de derivados del ácido linoleico, además de la estimulación del eje renina angiotensina aldosterona ocasionado por la propia resistencia a la insulina.<sup>4,7</sup>

Otro mecanismo que participa en la fisiopatología de la hipertensión en el sujeto obeso es la mayor producción vascular de endotelina 1, quien por la estimulación del receptor ET<sub>A</sub> provoca vasoconstricción y disfunción endotelial en sujetos obesos. Se sabe que los individuos hipertensos con obesidad tienen aumento del tono vasoconstrictor mediado por endotelina, este hecho puede ser revertido por bloqueadores del receptor ET<sub>A</sub>.<sup>8</sup>

La obesidad incrementa el gasto cardíaco, reduce la actividad parasimpática y favorece la hiperactividad del sistema nervioso simpático por diversos mecanismos, incluidos la resistencia parcial a la leptina, que provoca un incremento en los niveles circulantes de la hormona, y también eleva el tono simpático del paciente obeso al actuar la leptina en los núcleos (ventro-medial y dorso lateral del hipotálamo) en un efecto mediado por el péptido Y.

La leptina también eleva la actividad simpática a nivel renal, y en terminales nerviosas situadas alrededor de los adipocitos<sup>4</sup>. La resistencia a la insulina con la que cursa el paciente obeso también activa al sistema simpático por la hiperinsulinemia que ocasiona<sup>3,7</sup> y también por el aumento de ácidos grasos libres, común en la obesidad.<sup>3</sup>

**Figura 2. Mecanismos hipertensores de la obesidad**

La apnea del sueño es común entre los pacientes obesos, y se acompaña de hiperactividad simpática que no solo favorece el incremento de las cifras tensionales<sup>9</sup>, sino que es una causa de falta de respuesta al tratamiento.<sup>5</sup> El obeso cursa con disfunción de barorreceptores simpáticos, lo que contribuye al aumento en la actividad simpática observado en el obeso.<sup>4</sup>

La compresión del riñón y su vasculatura por la acumulación de grasa a nivel renal y pericapsular, ocasiona aumento de la matriz extracelular en la médula renal y compresión del asa de Henle, lo que a su vez provoca disminución de la presión de natriuresis, aumento de la reabsorción de sodio, daño renal, y aumento de la presión arterial la cual inicialmente no es sodio sensible, pero al evolucionar aumenta la sensibilidad al sodio<sup>10</sup>, estos mecanismos se ven reforzados por el aumento en la actividad simpática y del sistema renina angiotensina descritos previamente.

El paciente con obesidad presenta valores disminuidos del péptido natriurético atrial (PNA) y estos valores presentan incrementos discretos ante una carga de volumen en comparación con los sujetos no obesos. Así mismo, los obesos tienen mayor degradación de este péptido, pues la enzima que lo hace, denominada NPR-C, presenta mayor expresión en el tejido adiposo, y la hiperinsulinemia favorece esta sobreexpresión. El PNA es un antagonista fisiológico del sistema renina angiotensina. En forma interesante, la deficiencia de PNA favorece la resistencia a la insulina, la aparición de síndrome metabólico y diabetes mellitus, dentro de los mecanismos conocidos se encuentra una menor producción de adiponectina estimulada por el péptido.<sup>4</sup>

La obesidad facilita el aumento de los niveles de ácido úrico y la hiperuricemia a su vez favorece el desarrollo de la hipertensión arterial por diversos mecanismos: estimulación del eje renina angiotensina y la generación de disfunción endotelial. Existe una amplia evidencia epidemiológica que asocia a la hipertensión arterial con la hiperuricemia.<sup>11</sup>

#### *Disfunción del tejido adiposo*

El tejido adiposo ha sido catalogado como un “almacén de grasa” o un “aislante térmico” para proteger al organismo en los climas fríos. Actualmente sabemos que los adipocitos tienen una actividad endocrina muy importante, pues secretan alrededor de 600 péptidos, los cuales se denominan adipocitocinas, quienes ejercen una importante influencia en la fisiopatología de varias enfermedades.<sup>12</sup>

Las adipocitocinas participan en la regulación energética, algunas de ellas influyen en varias vías fisiopatológicas, ya sea promoviendo o inhibiendo la inflamación, la resistencia a la insulina y la disfunción endotelial; de esta forma, favorecen o evitan el desarrollo de enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial, diabetes mellitus o el daño orgánico generado por estos padecimientos.<sup>13</sup>

Se sabe que niveles disminuidos de adiponectina correlacionan con riesgo de desarrollar hipertensión arterial y aceleran la progresión de la aterosclerosis, así mismo, el aumento en los niveles séricos de resistina conduce a los mismos desenlaces<sup>5</sup>. Los pacientes con aumento en el índice de masa corporal cursan con hipoadiponectinemia e hiperresistinemia.<sup>14</sup> Otra adipocitocina, la leptina, presenta acción estimulante sobre el sistema simpático, reduce la excreción urinaria de sodio y favorece el desarrollo de hipertensión arterial; sabemos que el paciente obeso cursa con niveles circulantes elevados de leptina.<sup>13</sup> El tejido adiposo del obeso produce angiotensina II, y puede llegar a ser la principal fuente de la hormona en el obeso, su papel en la génesis de hipertensión es bien conocido.<sup>12,13</sup> El número de adipocitocinas recién identificadas es grande, conforme su función sea identificada, la lista de estas moléculas -que participan en la fisiopatología de la hipertensión del obeso- se irá acrecentando.

#### *Hemodinamia de la hipertensión en el obeso*

El paciente hipertenso obeso cursa con aumento de la precarga (por la obesidad) y postcarga (por la hipertensión), esto acompañado de los cambios estructurales que se presentan en el corazón, tales como fibrosis y depósito de lípidos dentro del miocito, genera en estos pacientes un aumento importante de riesgo para desarrollo de insuficiencia cardiaca.<sup>15</sup>

El paciente obeso presenta una marcada disminución en la vasodilatación postprandial de las arterias que irrigan el tejido muscular, lo que contribuye a las alteraciones en el metabolismo de la glucosa en el músculo y al aumento de las resistencias periféricas del obeso.<sup>4</sup>

### *Cambios estructurales y funcionales provocados por la hipertensión en el paciente obeso*

#### **Disfunción endotelial.**

Tanto la obesidad como la hipertensión, cursan con disfunción endotelial, lo que inicia y perpetúa el daño de la pared arterial.<sup>2</sup> La insulina tiene efectos sobre la pared arterial que podemos describir como vasculoprotectores, siendo uno de los más importantes su capacidad para estimular la producción endotelial de óxido nítrico, este efecto se pierde al cursar estos pacientes con resistencia a la insulina.<sup>7</sup>

El aumento en la actividad del eje renina angiotensina, genera más resistencia a la insulina porque la angiotensina II (AII) inhibe a la fosfatidilinositol 3 kinasa (PI3 kinasa), una enzima clave en la respuesta al efecto insulínico<sup>7</sup>. La AII también favorece el incremento en la producción de radicales libres de oxígeno en la célula endotelial, porque estimula la acción de la nicotin adenin dinucleótido fosfato oxidasa (NADPH oxidasa), generando radicales superóxido, los cuales son altamente reactivos y al acumularse en el citoplasma, incrementan el estrés oxidativo, lo que inhibe la sintasa de óxido nítrico y favorece la inactivación del mediador, esto favorece la disfunción endotelial, la inflamación y la aterosclerosis<sup>16</sup>. Otro mecanismo importante de generación de estrés oxidativo es el aumento en los niveles de LDL<sup>17</sup>, hecho común en el paciente obeso hipertenso. El resultado final de la resistencia a la insulina y la hiperactividad del eje renina angiotensina es pérdida de producción endotelial de óxido nítrico y disfunción endotelial.

El aumento del estrés oxidativo reduce la biodisponibilidad endotelial de óxido nítrico, lo que tiene varias repercusiones, entre ellas la activación del factor nuclear kappa-B (NFkB) un elemento muy importante en la iniciación de procesos inflamatorios y en la génesis de daño vascular<sup>16</sup>, este factor activado permite la expresión de diversos genes, entre ellos los que codifican para citoquinas, moléculas de adhesión, endotelina 1 y el inhibidor del activador del plasminógeno-1, lo que explica la mayor tendencia a inflamación vascular, estado antifibrinolítico y progresión de la aterosclerosis con que cursan estos pacientes.

#### **Daño Cardiaco**

Hay una correlación directa entre índice de masa corporal, cifras de presión arterial con la masa ventricular izquierda, en forma interesante, mientras que la obesidad genera un remodelado excéntrico del miocardio, la hipertensión arterial promueve hipertrofia concéntrica, por lo que el daño provocado por ambas patologías en el paciente es aditivo, aunado a lo anterior, ambas patologías provocan dilatación cardiaca. Por ello ambas patologías se consideran factores de riesgo para el desarrollo de insuficiencia cardiaca.<sup>18</sup> La hiperuricemia promueve la generación de hipertrofia y fibrosis miocárdica, apoptosis y disfunción diastólica, por lo que también participa en los mecanismos de daño cardiaco del paciente obeso hipertenso.<sup>18</sup>

### **Daño renal**

El paciente obeso hipertenso cursa con niveles aumentados de aldosterona<sup>7</sup>, esto favorece hiperfiltración glomerular y aumenta el riesgo de daño renal. Estos pacientes además presentan vasodilatación de la arteriola aferente con hipertensión glomerular.

El riñón del paciente obeso presenta cambios estructurales como aumento de la matriz mesangial, ensanchamiento del espacio de Bowman y engrosamiento de la membrana basal, lo cual favorece proteinuria, aún sin la coexistencia de hipertensión ni diabetes, esto puede llevar al paciente a la insuficiencia renal. Anatomopatológicamente se observa como glomeruloesclerosis o glomerulomegalia focales y segmentarias.<sup>19</sup>

### *Consideraciones clínicas*

La evaluación integral de estos enfermos debe indagar sobre antecedentes familiares y personales de los componentes del síndrome metabólico, pues la coexistencia de síndrome metabólico en el paciente obeso incrementa el riesgo de enfermedad cardiovascular o enfermedad cerebrovascular, y en sujetos no diabéticos, aumenta cinco veces el riesgo de desarrollar esta enfermedad, el síndrome metabólico por sí solo, es un factor de riesgo importante para diabetes.<sup>3</sup>

Las medidas antropométricas a determinar son peso, talla, la frecuencia cardíaca, la presión arterial, el perímetro abdominal y el índice brazo tobillo, un procedimiento barato, sencillo de realizar que aporta gran información sobre riesgo cardiovascular.<sup>20</sup> Los exámenes de laboratorio y gabinete que requiere todo paciente hipertenso en términos generales, buscan otros factores de riesgo (habitualmente componentes del síndrome metabólico) o bien presencia de daño orgánico, y son: glucemia, urea y creatinina, examen general de orina, perfil de lípidos y electrocardiograma. También es importante realizar en estos pacientes microalbuminuria una vez al año, pues es un valioso predictor de riesgo cardiovascular y renal en sujetos hipertensos.<sup>20</sup>

Rubio y cols. encontraron que los pacientes hipertensos no diabéticos suelen cursar con tolerancia a la glucosa alterada, particularmente los sujetos hipertensos con obesidad. Por ello, y porque El *Preventive Service Task Force* de los Estados Unidos recomienda realizar pruebas de detección para DM2 en sujetos con hipertensión arterial por lo menos una vez cada tres años, en nuestra opinión, debe realizarse una a glucemia postprandial de dos horas en todo paciente hipertenso no diabético, ya que la glucosa de ayuno no es suficiente como prueba de monitoreo para diabetes mellitus tipo 2, y la glucemia postprandial de dos horas, es la prueba más confiable para diagnosticar metabolismo anormal de la glucosa en estos pacientes.<sup>21</sup>

### *Tratamiento*

Como en cualquier paciente hipertenso, el manejo del obeso debe iniciarse con modificaciones al estilo de vida (MEV), las cuales: mejoran la sensibilidad a la insulina, modifican favorablemente el perfil de lípidos, ayudan a la pérdida de peso y reducen marcadores inflamatorios, además de disminuir las cifras de presión arterial y reducir la necesidad de prescribir fármacos antihipertensivos.<sup>3</sup> La meta terapéutica en estos pacientes es <140/90 mm Hg, alcanzarlas y mantenerlas es el factor más importante para reducir el riesgo cardiovascular del enfermo.<sup>20</sup>

El paciente debe seguir una dieta suficiente para cubrir sus requerimientos nutricionales, pero con un aporte calórico que permita la reducción de peso, idealmente debe incluir el 50% de las calorías provenientes de carbohidratos (de preferencia complejos), proteínas a razón de un gramo por kg de peso ideal, y el resto de las calorías provenientes de grasas (no más del 30% del total, preferentemente no saturadas).<sup>22</sup>

El ejercicio debe sugerirse de acuerdo a las condiciones y limitaciones de cada paciente, debe incrementarse lentamente hasta lograr 30 minutos de ejercicio aeróbico diario, es importante que el paciente sepa que *lo importante es la duración y no la intensidad*. También debe saber que inicialmente el peso puede incrementarse debido a la hipertrofia muscular -que el ejercicio promueve- y que pesa más que la grasa que se consume, de no hacerlo el paciente suele desanimarse al ver que a pesar de su esfuerzo, se incrementa su peso (mientras que las medidas del perímetro abdominal disminuyen).<sup>22</sup>

### **Terapia farmacológica**

Al elaborar el manejo farmacológico de un paciente hipertenso obeso, deben tomarse en cuenta diversas situaciones, como el riesgo de desarrollar diabetes a futuro, por lo que es recomendable en estas personas utilizar fármacos o sus combinaciones que reduzcan el riesgo de desarrollar dicho padecimiento.

Estos pacientes cursan con aumento de la actividad simpática, sin embargo, también presentan aumento de la precarga y postcarga, por lo que administrar bloqueadores beta puede tener complicaciones hemodinámicas que favorezcan la insuficiencia cardiaca, por ello y por el riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 con estos fármacos, se recomienda no usarlos en hipertensos obesos, portadores de un riesgo -ya de por si elevado- de presentar dicho trastorno metabólico.<sup>20,23</sup> Existe mayor actividad del eje renina angiotensina, por ello y porque los fármacos que interfieren con el eje renina angiotensina mejoren la acción de la PI3 kinasa y reduzcan el riesgo de diabetes en sujetos hipertensos.<sup>7</sup> El uso de un inhibidor de enzima convertidora de angiotensina (IECA) o un bloqueador de receptores de angiotensina (BRA) es una buena opción para iniciar el manejo, particularmente si el paciente presenta además microalbuminuria, síndrome metabólico o diabetes mellitus.<sup>20</sup>

Un metanálisis<sup>24</sup> mostró discreta pero significativa reducción en eventos cardiovasculares en pacientes obesos por cada aumento en el índice de masa corporal de  $5\text{kg}/\text{m}^2$  con el uso de IECA's al comparar con diuréticos y con antagonistas del calcio.

### **Terapia combinada**

A pesar de los modernos fármacos antihipertensivos, el 70% de los pacientes hipertensos no se controlan con monoterapia, las opciones serían incrementar la dosis de la monoterapia (lo que incrementa fenómenos secundarios) o usar una combinación de medicamentos con distinto mecanismo de acción, lo que aumenta la potencia antihipertensiva 2 a 5 veces.<sup>25</sup>

Las guías europeas de hipertensión recomiendan que en caso de requerirse un segundo fármaco en pacientes hipertensos con riesgo aumentado de diabetes, se prefiera un antagonista del calcio<sup>20</sup>. Nuestro grupo ha utilizado con éxito las combinaciones de inhibidores del eje renina angiotensina con antagonistas del calcio en el manejo de pacientes hipertensos obesos, con un alto porcentaje de enfermos que han alcanzado la meta terapéutica.<sup>26</sup>

Diversos estudios han mostrado que la combinación de un inhibidor del eje renina angiotensina con un calcioantagonista ofrece ventajas más allá de su efecto antihipertensivo en el paciente con síndrome metabólico. En el estudio *Avoiding Cardiovascular Events Through Combination Therapy in Patients Living With Systolic Hypertension* (ACCOMPLISH), la combinación IECA calcioantagonista fue superior a la combinación IECA hidroclorotiazida para reducir eventos cardiovasculares, cerebrovasculares y renales<sup>27</sup>. En el estudio de *Trandolapril-Verapamil SR and Insulin Resistance* (STAR), la combinación IECA calcioantagonista fue más eficaz que la combinación de un bloqueador de receptores de angiotensina con hidroclorotiazida, en pacientes hipertensos con intolerancia a la glucosa, para reducir su progresión a diabetes mellitus<sup>28</sup>; lo que refuerza la recomendación de que la combinación más adecuada para el paciente obeso hipertenso es la de un inhibidor del eje renina angiotensina con un calcio antagonista, dejando el diurético como tercera opción.<sup>20,23</sup> Rubio y cols. encontraron que la combinación IECA calcioantagonista incrementa más los niveles de adiponectina<sup>29</sup> y reduce más los de resistina<sup>30</sup> que la monoterapia con IECA, ambos efectos deseables en el paciente hipertenso obeso.

Recientemente se reportó que la combinación de losartán con amlodipina resultó en acciones metabólicas favorables (disminución significativa de glucemia y triglicéridos) que reducen el riesgo metabólico de los pacientes hipertensos obesos; al compararla con la combinación de losartán con hidroclorotiazida, produjo incremento no significativo de ambos metabolitos. La combinación con el calcioantagonista también ofrece mayor nefroprotección.<sup>31</sup> La combinación de valsartán con sacubitril, un inhibidor de neprilisina, la endopeptidasa que degrada al PNA, ha mostrado ser eficaz en el manejo de la hipertensión arterial y posee beneficios metabólicos adicionales.<sup>32</sup>

### **Uso de otros fármacos**

Es importante señalar que fármacos usados en el control de peso, tales como el orlistat, el rimonabant y la sibutramina, no están contraindicados en el paciente hipertenso y al ayudar a disminuir el peso, pueden ayudar al control de las cifras de tensión arterial. La recomendación es utilizarlos una vez que el paciente haya controlado sus cifras de presión arterial.<sup>3</sup> En los pacientes hipertensos, el uso de antioxidantes produce resultados benéficos a corto plazo, pero a mediano plazo el efecto se revierte con reducción de la producción local de óxido nítrico,<sup>33</sup> un meta análisis de 385 publicaciones que incluyó a 232 606 pacientes, encontró que el uso de diversos antioxidantes, incluida la vitamina E, aumentan la mortalidad cardiovascular.<sup>34</sup>

Las prácticas alternativas no han mostrado en estudios aleatorizados con inclusión de un número importante de pacientes y con seguimiento por varios años, que reduzcan la mortalidad y la morbilidad de los pacientes hipertensos en una forma al menos similar a como lo han demostrado hacer los modernos fármacos antihipertensivos, ni con el mismo perfil de seguridad, por lo que no hay bases éticas ni científicas para recomendar su uso en el paciente hipertenso.<sup>22,34</sup>

El uso de estatinas en el paciente hipertenso de alto riesgo, con obesidad y/o síndrome metabólico, independientemente de su efecto sobre la dislipidemia, ayuda a mejorar su pronóstico cardiovascular al reducir riesgos, por lo que su uso está bien indicado, de hecho, las guías de la asociación americana del corazón establecen que pacientes mayores de 40 años con cifras de lipoproteínas de baja densidad por arriba de 70 mg/dL y riesgo cardiovascular a 10 años  $\geq 7.5\%$  debe recibir una estatina a dosis de moderada a alta intensidad, con nivel de evidencia 1A (Tabla 1).<sup>35,36</sup>

**Tabla 1. Dosis de estatinas**

AGENTE	DOSIS BAJA (mg)	MODERADA (mg)	ALTA (mg)
<b>ATORVASTATINA</b>		10-20	40-80
<b>ROSVASTATINA</b>		5-10	20-40
<b>FLUVASTATINA</b>	20 20-40 (XL)	40 80 (XL)	
<b>LOVASTATINA</b>	20	40	
<b>PITAVASTATINA</b>	1	2-4	
<b>PRAVASTATINA</b>	10-20	40	
<b>SIMVASTATINA</b>	10	40	

El uso de agentes que disminuyen las cifras de ácido úrico, como allopurinol y febuxostat, reducen la presión arterial y el peso en sujetos con hiperuricemia asintomática, el allopurinol también reduce las complicaciones cardiovasculares en sujetos con hiperuricemia.<sup>37</sup> Por otra parte, se ha observado que el allopurinol mejora la función ventricular en perros.<sup>18</sup> A su vez el febuxostat mejora la función ventricular en hipertensos,<sup>38</sup> por lo que la disminución de los valores séricos de ácido úrico en pacientes con alto riesgo de un evento cardiovascular -por ejemplo, riesgo mayor a 10 años  $\geq 7.5\%$ , e hiperuricemia asintomática- parece ser una recomendación aceptable. Nuestro grupo encontró que la combinación de losartán con un antagonista del calcio logra mayores reducciones en los niveles de ácido úrico que la combinación de losartán con un diurético en sujetos hipertensos obesos.<sup>39</sup>

#### *Otras condiciones patológicas asociadas*

Los sujetos obesos cursan con mayor riesgo para desarrollar apnea del sueño, la cual a su vez favorece el desarrollo de hipertensión arterial e incrementa su riesgo cardiovascular, así mismo, la apnea del sueño es causa de falta de respuesta al tratamiento antihipertensivo, por lo que en sujetos obesos que no logran controlar sus cifras de presión arterial a pesar de recibir tres fármacos, deben ser evaluados y en su caso tratados de esta condición.<sup>2</sup>

## Referencias

1. Barquera S, Campos-Nonato I, Hernández-Barrera L, Pedroza A, Rivera-Dommarco JA. Prevalencia de obesidad en adultos mexicanos, 2000-2012. Salud Pública Méx 2013;55 supl.2:S151-S160.
2. Arena R, Daugherty J, Bond S, Lavie CJ, Phillips S, Borghi-Silva A. The combination of obesity and hypertension: a highly unfavorable phenotype requiring attention. Curr Opin Cardiol. 2016;31:394-401.
3. Rubio AF. Hipertensión arterial en el paciente obeso. En: Pliego C, Rubio A. Temas Selectos de Medicina Interna 2008. México. Alfil. 2008. p. 129-138.
4. Jordan J, Birkenfeld AL. Cardiometabolic crosstalk in obesity-associated arterial hypertension. Rev Endocr Metab Disord 2016;17:19-28.
5. Rubio AF, Vargas G. Hipertensión resistente. En Cabrera A. Halabe J. Temas Selectos de Medicina Interna 2007; México. Alfil 2007:113-118.
6. Boustany CM, Bharadwaj K, Daugherty A, Brown DR, Randall DC, Cassis LA. Activation of the systemic and adipose renin-angiotensin system in rats with diet induced obesity and hypertension. Am J Physiol 2004;287:R943-R949.
7. Rubio-Guerra AF, Duran-Salgado MB. Insulina, sistema renina angiotensina aldosterona y disfunción endotelial. Rev Med IMSS 2011;49:581-584.
8. Cardillo C, Campia U, Iantorno M, Panza JA. Enhanced vascular activity of endogenous endothelin-1 in obese hypertensive patients. Hypertension 2004; 43:36-40.
9. Esler M, Straznicky N, Eikelis N, Masuo K, Lambert G, Lambert E. Mechanisms of sympathetic activation in obesity-related hypertension. Hypertension 2006;48:787-796.
10. Hall JE, Da Silva A, Brandon E, Stec DE, Ying Z, Jones DW. Pathophysiology of obesity-induced hypertension and target organ damage. In Lip GY, Hall JE. Comprehensive hypertension. Filadelfia, Mosby, 2007:447-468.
11. Rubio-Guerra AF, Morales-Lopez H, Garro-Almendaro AK y cols. Circulating levels of uric acid and risk for metabolic syndrome. Curr Diabetes Rev 2016;12: DOI:10.2174/1573399812666150930122507.
12. Blüher M. Adipokines – removing road blocks to obesity and diabetes therapy. Mol Metabolism 2014;2:230-240.
13. Rubio-Guerra AF, Duran-Salgado MB. Disfunción del tejido adiposo y síndrome metabólico. Sx Cardiometabólico Diabetes 2014;1:31-37.
14. Rubio-Guerra AF, Vargas-Robles H, Suárez-Cuenca JA, Lozano Nuevo JJ, Rodríguez-López L, Duran-Salgado MB, Escalante-Acosta BE. Concentraciones de adipocitocinas en pacientes diabéticos tipo 2, normotensos e hipertensos. Med Int Mex 2014;30:146-151.
15. Hall JE, Jones DW, Kuo JJ, Da Silva A, Liu J, Tallman L. Obesity and hypertension: Impact on cardiovascular and renal systems. In Oparil S, Weber MA. Hypertension. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia. Elsevier. 2005. P.464-474.
16. Rubio-Guerra AF. De la Disfunción endotelial a la Clínica. Med.UIS 2013;26:51-57.
17. Madamanchi NR, Vendrov A, Runge MS. Oxidative Stress and vascular disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005;25:29-38.
18. Jordan J, Toplak H, Grassi G, Yumuk V, Kotsis V, Engeli S, Cuspidi C, Nilsson PM, Finer N, Doehner W. Joint statement of the European Association for the Study of Obesity and the European Society of Hypertension: obesity and heart failure. J Hypertens. 2016;34:1678-88.
19. Kambham N, Markowitz GS, Valeri AM. Obesity related glomerulopathy: An emerging epidemic. Kydney Int 2001;59:1498-1509.
20. Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension; Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology. 2013 ESH/ESC Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. Blood Press. 2013;22:193-278.
21. Rubio-Guerra AF, Rodríguez-López L, Lozano-Nuevo JJ, Vargas-Ayala G, Beltrán-Soto JM, Durán-Salgado MB. Prevalencia de tolerancia a la glucosa anormal en pacientes hipertensos. Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2014; 52:404-407.
22. Rubio-Guerra AF, Durán-Salgado MB. Perspectivas de la cirugía bariátrica. Sx Cardiometabólico Diabetes 2014;1:63-72.
23. Krause T, Lovibond K, Caulfield M, McCormack T, Williams B; Guideline Development Group. Management of hypertension: summary of NICE guidance. BMJ. 2011;343:d4891.
24. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration, Effects of blood pressure lowering on cardiovascular risk according to baseline body-mass index: a meta-analysis of randomised trials. Lancet. 2015; 385(9971):867-74.
25. Rubio-Guerra AF, Castro-Serna D, Elizalde-Barrera CI, Ramos-Brizuela LM. Current concepts in combination therapy for the treatment of hypertension: combined calcium channel blockers and RAAS inhibitors. Integrated Blood Pressure Control 2009;2:55-862.

26. Rubio AF, Lozano JJ, Vargas G, Rodríguez L, Ramos LM, Escalante B. Efficacy of a fixed-dose combination of trandolapril-verapamil in obese hypertensive patients resistant to monotherapy. *Clin and Experiment Hypertens* 2006;28:619-624.
27. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlof B, Pitt B, Shi V, Hester A, Gupte J, Gatlin M, Velazquez EJ. Benazepril plus Amlodipine or Hydrochlorothiazide for Hypertension in High-Risk Patients. *N Engl J Med* 2008;359:2417-28.
28. Bakris GL, Molitch M, Hewkin A, y cols. Differences in glucose tolerance between fixed-dose antihypertensive drug combinations in people with metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2006; 29:2592-2597.
29. Rubio-Guerra AF, Vargas-Robles H, Vargas-Ayala G, Rodríguez-Lopez L, Castro-Serna D, Escalante-Acosta BA. Impact of trandolapril therapy and its combination with a calcium channel blocker on plasma adiponectin levels in patients with type 2 diabetes and hypertension. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2011;5:193-197.
30. Rubio-Guerra AF, Vargas-Robles H, Lozano-Nuevo JJ, Elizalde-Barrera CI, Huerta-Ramírez S, Escalante-Acosta BA. Beneficial effect of combination therapy with an angiotensin-converting enzyme inhibitor plus verapamil on circulating resistin levels in hypertensive patients with type-2 diabetes. *Exp & Clin Cardiol* 2012;17:202-204.
31. Durán-Salgado MB, Garro-Almendaro AK, Rubio-Guerra AF. Cambios metabólicos ocasionados por las combinaciones de losartán con hidroclorotiazida o con amlodipino en pacientes hipertensos. *Med Int Mex* 2015;31:395-401.
32. Jordan J, Stinkens R, Jax T, Engeli S, Blaak EE, May M, Havekes B, Schindler C, Albrecht D, Pal P, Heise T, Goossens GH, Langenickel TH. Improved Insulin Sensitivity with Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibition in Individuals with Obesity and Hypertension. *Clin Pharmacol Ther*. 2016 Aug 20. doi: 10.1002/cpt.455. [Epub ahead of print]
33. Rubio AF. Medicina Alternativa e hipertensión arterial, En: Vargas G, Rodriguez L. Hipertensión arterial, casos especiales. México. Alfil. 2013. Pp. 313-18.
34. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2007;297:842-857.
35. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Smith SC Jr, Blum C, Schwartz JS; 2013 ACC/AHA Cholesterol Guideline Panel. Treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular disease risk in adults: synopsis of the 2013 American College of Cardiology/American Heart Association cholesterol guideline. *Ann Intern Med*. 2014;160:339-43.
36. Rubio-Guerra AF. Hipertensión arterial descontrolada en el paciente obeso. Lo que no debió pasar. *Sx Cardiometabólico Diabetes* 2014;1:51-54.
37. Larsen KS, Pottegård A, Lindegaard HM, Hallas J. Effect of Allopurinol on Cardiovascular Outcomes in Hyperuricemic Patients: A Cohort Study. *Am J Med*. 2016;129:299-306.
38. Tani S, Nagao K, Hirayama A. Effect of Febuxostat, a Xanthine Oxidase Inhibitor, on Cardiovascular Risk in Hyperuricemic Patients with Hypertension: A Prospective, Open-label, Pilot Study. *Clin Drug Investig*. 2015;35:823-31.
39. Rubio-Guerra AF, Garro-Almendaro AK, Elizalde-Barrera CI, Suarez-Cuenca JA, Duran-Salgado MB. Effect of losartan combined with amlodipine or with a thiazide on uric acid levels in hypertensive patients. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2017;11:57-62.