

# Diuréticos y bloqueantes beta

AGUSTIN JOSE RAMIREZ

## INTRODUCCION

El desarrollo del presente trabajo en relación con el uso de los diuréticos y/o los bloqueantes de receptores adrenérgicos beta en la terapéutica de la hipertensión arterial se desarrollará a partir de varios puntos. Comenzaremos con las **generalidades**, en las cuales sucintamente se describirá la relación de la hipertensión arterial con la morbimortalidad cardiovascular y el impacto que el descenso de los valores de presión arterial tiene sobre esta relación, en función de resultados obtenidos en estudios multicéntricos. Se mencionará también el sustrato genético de la hipertensión arterial y su relación con el medio ambiente. A continuación entraremos en el **enfoque terapéutico** actual y sus discrepancias y discutiremos lo complejo de la elección del fármaco adecuado en relación con el número de familias farmacológicas disponibles. Se mencionarán las sugerencias de Consensos Nacionales. Finalmente, entraremos en el uso de los diuréticos y betabloqueantes y sus indicaciones, sea en el tratamiento con monofármacos como en asociaciones.

## GENERALIDADES

La existencia de una relación directa entre los niveles de la presión arterial y las complicaciones cardiovasculares, o sea que cuanto mayor es el valor de la presión arterial, mayor es la incidencia de la enfermedad coronaria y el accidente cerebrovascular, hace que las consecuencias cardiovasculares de la hipertensión arterial no tratada sean serias no sólo por el riesgo sino también por la calidad de vida del sujeto hipertenso.

En muchos estudios de intervención se ha demostrado una importante reducción en la morbimortalidad por enfermedad cardiovascular cuando los valores de presión arterial se disminuyen en forma efectiva y sostenida. En este sentido existen evidencias (1-3) que demuestran que una reducción de la presión arterial de 5-6 mm Hg produce un decremento del 38% de eventos cerebrovasculares, lo cual es coincidente con los valores pronosticados *a priori*. Por el contrario, la reducción observada para el evento coronario en un 16% no fue coincidente con aquella prevista (aproximadamente un 24%). Estos resultados ratifican la relación directa entre la

disminución de la morbimortalidad cardiovascular y el descenso de la presión arterial y avalan también el concepto de que la enfermedad coronaria, a la inversa del accidente cerebrovascular, no depende exclusivamente de los valores de la presión arterial. A esto se agregan los datos provenientes de estudios sobre los efectos metabólicos adversos de los diuréticos y betabloqueantes, los cuales fueron el argumento para explicar y/o justificar los beneficios menores en lo relacionado con la morbimortalidad coronaria en relación fundamentalmente con la reducción de la presión arterial.

Por otro lado, debemos considerar que, aparte del componente fenotípico, existe en la hipertensión arterial un sustrato genético que muestra una compleja interrelación con el ambiente, lo cual hace que dos sujetos con la misma carga genética pero en situaciones ambientales diferentes, uno de ellos se transforme en hipertenso y el otro no. (4) Es por ello que el concepto de la multiplicidad de los mecanismos involucrados en la enfermedad hipertensiva no debe ser olvidado, ya que ello explica por qué cada paciente tiene una respuesta diferente a cada fármaco antihipertensivo, por lo cual algunos de ellos normalizan su presión arterial mientras que en otros sólo hay un pequeño efecto o ninguno.

## ENFOQUE TERAPEUTICO

En lo que respecta a este punto, el horizonte se hace más complejo, ya que hoy en día disponemos de diferentes familias de fármacos antihipertensivos para el tratamiento de esta patología. Ello ha motivado coincidencias y discrepancias en relación con las sistemáticas de tratamiento antihipertensivo y con el uso de esos fármacos por las entidades responsables de las normativas sobre el diagnóstico, enfoque y tratamiento de la hipertensión arterial (Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure [JNCHT] [6, 7] y la OMS/Sociedad Internacional de Hipertensión Arterial [OMS/ISH]). (8, 9)

Es así como hoy en día se aceptan oficialmente las siguientes familias farmacológicas para uso como primer paso terapéutico en hipertensión arterial:

1. Los diuréticos.
2. Los bloqueantes de receptores adrenérgicos beta.

3. Los inhibidores de la enzima de conversión.
  4. Los bloqueantes de los canales de calcio.
  5. Los antagonistas de los receptores adrenérgicos alfa.
  6. Los bloqueantes de los receptores adrenérgicos beta y alfa.
- Recientemente se han incorporado:
7. Los bloqueantes de los receptores para la angiotensina del tipo uno.
  8. Los bloqueantes de los receptores imidazólicos en el sistema nervioso central.

De requerirse, estas familias pueden ser de uso asociado para una mejor eficacia antihipertensiva.

Pese a este incremento en el número de fármacos antihipertensivos, el manejo terapéutico de la hipertensión arterial en la práctica cotidiana sigue siendo hoy en día un trabajo artesanal. No sólo por la respuesta terapéutica, la adherencia del paciente al fármaco, la eficacia farmacológica, los efectos colaterales y las bases fisiopatológicas, sino también por los precios, el ambiente socioeconómico y la educación, entre otros. En relación con ello, es interesante mencionar que, sobre un total de 10.222 pacientes con hipertensión arterial cuyo tratamiento se inició con diuréticos, betabloqueantes, calcioantagonistas, inhibidores de la enzima de conversión o bloqueantes alfa, (10) a los seis meses sólo el 40% al 50% continuaba con la misma terapéutica inicial. Aunque no se pudo evidenciar si los cambios fueron debidos a la falta de eficacia farmacológica o a una pobre intolerancia a la terapéutica, el alto porcentaje de cambio de tratamiento pudo tener un impacto adverso sobre la complacencia terapéutica y, consecuentemente, sobre la eficacia para la normalización y mantenimiento de los valores de la presión arterial.

Teniendo en cuenta los elementos hasta ahora mencionados, se plantea la incógnita de cómo deben ser utilizadas las familias de fármacos antes mencionados para brindar un óptimo control de la presión arterial sin alterar la calidad de vida, junto a la mejor prevención de la ocurrencia de eventos cardiovasculares y por lo tanto de la calidad de vida futura.

### DIURETICOS Y BETABLOQUEANTES

Debido a todo lo anteriormente mencionado es que aún en la actualidad pocos temas relacionados con la hipertensión arterial son más controversiales que la toma de decisión sobre qué fármaco utilizar para la iniciación de la terapéutica antihipertensiva y si se lo hará como monodroga o asociación farmacológica.

Muchas evidencias sustentan el uso de los diuréticos y los betabloqueantes como fármacos de inicio en la terapéutica antihipertensiva. Ellas se basan en el largo tiempo de permanencia en el mercado, su

seguridad y fundamentalmente su bajo precio. (6, 7) Sin embargo, las sistemáticas en terapéutica (6-9, 11) coinciden en que, cuando la terapéutica farmacológica de la hipertensión esencial es necesaria, el uso de la monoterapia es aconsejable inicialmente. Sin embargo, existen controversias en relación con cuán intensiva debe ser la gama de fármacos a elección.

En los Estados Unidos de Norteamérica, por ejemplo, se enfatiza que esta elección se limite inicialmente a diuréticos y betabloqueantes por el hecho de que estas drogas fueron usadas clásicamente como terapéutica de inicio en los mayores estudios sobre protección cardiovascular y tratamiento antihipertensivo (JMCHT, 1993, 1997), mientras que las demás familias debían ratificar su eficacia no sólo sobre la morbimortalidad cardiovascular sino también en relación con estas dos familias de fármacos. Sin embargo, aceptan la utilidad de las otras familias arriba mencionadas en hipertensión arterial con patologías asociadas o daño de órgano blanco, como veremos más adelante. Este énfasis por los diuréticos y betabloqueantes fue a su vez criticado por el hecho de que la eficacia de las nuevas familias farmacológicas, sobre todo TECA y calcioantagonistas, poseían no sólo una mayor eficacia terapéutica sino que estaban demostrando similar efecto sobre la morbimortalidad cardiovascular en sujetos no hipertensos (12, 13) y se preguntaban si realmente se justificaba exigir la enorme inversión de dinero que implicaba la realización de los estudios multicéntricos requeridos para demostrar en hipertensión lo ya demostrado en no hipertensos. (12) Por el contrario, una actitud más liberal permite elegir entre las diferentes familias arriba mencionadas, basados en la evidencia brindadas por los estudios prospectivos actuales que indican que los beneficios están fundamentalmente relacionados con la reducción en los valores de la presión arterial, independientemente de cómo ello se logre, (7, 9) sustentado en el hecho de que en todos los estudios: 1) se hizo un extensivo uso de asociaciones con fármacos diferentes de los diuréticos o betabloqueantes (14) y 2) que el beneficio estuvo en relación con el descenso logrado de la presión arterial. (15)

Además, la aproximación más libre hacia las diferentes familias de fármacos como enfoque primario de la terapéutica fue ratificada por estudios recientes que demostraron que el tratamiento antihipertensivo con TECA o calcioantagonistas fue tan efectivo sobre la morbimortalidad cardiovascular como lo fueron los tratamientos tradicionales o el placebo. (16-19)

Sin embargo, si se utiliza el criterio de la indicación terapéutica personalizada, basada fundamentalmente en los criterios no sólo del valor de la presión arterial sino también teniendo en cuenta la fi-

siopatología en cada paciente, o sea tomando en consideración los factores de riesgo familiar y personal de cada paciente, el impacto de daño en órgano blanco y las enfermedades con expresión clínica, los diuréticos y betabloqueantes ocupan un lugar importante en la selección del fármaco no sólo como monoterapia de inicio sino como fármaco potenciador de otras familias, como fuera sugerido recientemente. (20)

Por lo tanto podemos decir que:

1. Los diuréticos y los TECA estarían indicados en hipertensos con insuficiencia cardíaca.

2. Los bloqueantes beta estarían indicados en aquellos pacientes con IAM reciente y sin complicaciones.

3. Pero estaría indicado el TECA si se presenta disfunción sistólica concomitante.

4. Los bloqueantes beta o los antagonistas del calcio estarían indicados preferentemente en aquellos hipertensos con coronariopatía (angor).

5. Los TECA, bloqueantes alfa y calcioantagonistas en aquellos con dislipidemia.

6. Los TECA, calcioantagonistas, bloqueantes alfa y diuréticos (en bajas dosis) en diabéticos con hipertensión arterial, por su baja incidencia de efectos adversos sobre la homeostasis de la glucosa, el perfil lipídico y la función renal. (21, 22)

7. Pero si se presenta la hipertensión con diabetes y disfunción renal, o en aquellos pacientes con proteinuria, los TECA son los aconsejables. (23)

8. Los IECA y calcioantagonistas, por poseer una mayor eficacia que los diuréticos y bloqueantes beta en la regresión de la hipertrofia de miocardio. (24)

9. Y finalmente los TECA han demostrado recientemente ser más efectivos en la regresión de las anormalidades vasculares. (25-27)

Sin embargo, vale la pena recordar que para la hipertensión arterial esencial sin complicaciones se mantiene aún hoy en día la sugerencia de un diurético o un betabloqueante como terapéutica de inicio.

Queda por lo tanto en claro que la discusión entre diuréticos/betabloqueantes *versus* nuevas familias farmacológicas no transita por el camino de denostar o alabar una familia farmacológica en función de otra sino de su uso racional conociendo las propiedades farmacológicas y las características fisiopatológicas de cada paciente, con el objeto de poder estratificarlo y dependiendo de ello elegir el mejor fármaco para él.

Por otro lado, no podemos desconocer que la monoterapia sólo es eficaz en aproximadamente un 50% de la población hipertensa. (28) En la población remanente, el médico puede seguir el denominado tratamiento secuencial, en el cual fármacos de diferentes clases son evaluados secuencialmente sobre la base de la evidencia de que un sujeto que no respon-

de a una familia seguramente lo hará con otra. (29, 30) Sin embargo este método secuencial toma mucho tiempo y a veces es interpretado por el paciente como desconocimiento por parte del médico tratante, lo cual atenta contra la adherencia del paciente. Por lo tanto, las guías de tratamiento coinciden en estos casos en la aplicación del denominado "tratamiento escalonado", que consiste en agregar un nuevo fármaco al inicial con el objeto de potenciar sus efectos y ampliar el espectro de ataque en aquellos pacientes en los cuales están en juego mecanismos fisiopatológicos múltiples. Con ellos se considera que alrededor del 80% o más de la población de hipertensos puede ser tratada efectivamente. (31)

Si realizamos una revisión desde el punto de vista histórico (32) veremos que en la década de los 60 ya se utilizaba a la reserpina en asociación con la hidralazina y la hidroclorotiazida o la alfametildopa con tiazidas. En la década siguiente, las tiazidas fueron el factor común al estar asociadas con los bloqueantes beta (un clásico), la clonidina y, con el reconocimiento de las alteraciones electrolíticas, su asociación con los conservadores del potasio, espironolactonas. Más adelante, en la década de los 80, aparecen las dos grandes *vedettes* de la terapéutica antihipertensiva: los *priles*, TECA, y los antagonistas del calcio de la familia dihidropiridínicos., la nifedipina. Sin embargo, en este periodo también nace otro "clásico" como lo es la asociación de los TECA con diuréticos. Finalmente, en nuestros días, pese a la aparición de dos o tres nuevas moléculas en el armamentario antihipertensivo (bloqueantes de receptores alfa y beta, bloqueantes de receptores de angiotensina del tipo I, bloqueantes de receptores imidazólicos), las dos asociaciones que acepta la FDA en los Estados Unidos son una con bajas dosis de betabloqueante (bisoprolol) con un diurético (tiazídico) y la gran novedad la primera combinación, en la cual ninguno de sus componentes es un diurético: amlodipina más tiazida. Y finalmente, aún en estudio, la asociación de un TECA con un calcioantagonista, sobre lo cual estamos recibiendo un cúmulo de información. Lo importante a destacar de esta última asociación es la probable potenciación del efecto protector renal y su acción sobre la microalbuminuria de los TECA por el calcioantagonista.

## CONCLUSION

Podemos concluir diciendo que normalmente en las controversias existe un afán de demostrar que una familia farmacológica es mejor que otra u otras. Afanosamente se intenta destacar su mayor eficacia, sus mejores efectos sobre uno u otro mecanismo fisiopatológico a expensas, en general, de las desventajas del otro o de los otros.

Sin embargo debemos considerar que cada uno

de los fármacos a nuestra disposición posee un mecanismo de acción específico y también efectos colaterales, de los cuales no todos son dosis-dependientes (por ejemplo: la tos de los IECA). Además, debemos también recordar, como se mencionara anteriormente, que cada paciente con hipertensión arterial posee uno o más mecanismos fisiopatológicos exacerbados, por lo cual sus respuestas no son coincidentes no sólo entre los individuos y un tipo de fármaco sino entre diferentes fármacos y un mismo individuo. Como soporte de ello tengamos en cuenta que, del 100% de los hipertensos, el 85%-90% posee una hipertensión del tipo esencial, o sea de causa aún hoy en día desconocida y, por lo tanto, sería inocente de nuestra parte considerar que con dos o tres fármacos podemos controlar esta enfermedad polifacética. Por otro lado, no hemos considerado el impacto de daño de órgano blanco o enfermedades concomitantes que acompañan a la hipertensión arterial y hacen mucho más compleja la elección del fármaco adecuado.

Para finalizar quisiera decir, en lo que respecta a los diuréticos y betabloqueantes, que aún hoy en día siguen siendo fármacos de elección en la hipertensión arterial no complicada, no sólo por su larga permanencia en el mercado o su bajo precio sino porque sería desconsiderado de nuestra parte hacia la farmacología y nuestros pacientes desconocer que los bloqueantes beta son, hasta ahora, los fármacos de elección para realizar prevención primaria en los pacientes con coronariopatía, aun en aquellos con hiperreactividad bronquial o asma o en los diabéticos. Además, recordemos que normalmente el efecto hipotensor de los vasodilatadores estimula una respuesta refleja compensatoria a la disminución de la resistencia periférica expresada como un aumento de la frecuencia cardíaca. Si se mantiene en el tiempo se sabe que este aumento es un factor de riesgo cardiovascular, ya que está asociado en forma dependiente con el aumento de la insuficiencia cardíaca, infarto agudo de miocardio y accidente cerebrovascular. (33) Por lo tanto, en esta situación se impone la asociación del bloqueante beta para no sólo optimizar la acción de vasodilatador sino también para eliminar este factor de riesgo agregado por la terapéutica. Independientemente de las indicaciones selectivas de los diuréticos (*vedi supra*) no podemos desconocer que la mayoría de los antihipertensivos tienden a retener agua y sodio, lo cual limita sus acciones específicas y el diurético sigue siendo el fármaco de elección para mantener la acción y potenciar los efectos del fármaco en cuestión.

## BIBLIOGRAFIA

1. Collins R, Peto R. Antihypertensive drug therapy: effects on stroke and coronary heart disease. *En: Swales JD (ed).*

- Textbook of Hypertension. Londres, Blackwell Scientific Publications 1994; pp 1146-1154.
2. Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS y col. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 1997; 277: 739-745.
3. Moser M, Heber PR. Prevention of disease progression, left ventricular hypertrophy and congestive heart failure in hypertension trials. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1214-1218.
4. Swales JD. First line treatment in hypertension. *Br Med J* 1990; 301: 1172-1173.
5. Ward Reticulo. Familial aggregation and genetic epidemiology of blood pressure. *En: Laragh JH, Brenner BM (eds). Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management.* New York, Raven Press 1990; pp 81-100.
6. Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The fifth report (JNC V). *Arch Int Med* 1993; 153: 154.
7. Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The sixth report (JNC VI). *Arch Int Med* 1997; 157: 2413-2445.
8. Memorandum from a WHO/ISH Meeting: 1993 guidelines for the management of mild hypertension. *ISH Hypertension News* 1993; pp 3-16.
9. Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization - International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertension* 1999;17:151-183.
10. Jones JK, Gorkin L, Lian JF y col. Discontinuation of and changes in treatment after start of new courses of antihypertensive drugs: a study of a United Kingdom population. *Br Med J* 1995; 311: 293-295.
11. Inglesa??
12. Weber MA, Laragh JH. Hypertension: steps forward and steps backward: the joint National Committee First Report. *Arch Intern Med* 1993; 153: 149-152.
13. Tobian L, Brunner HR, Cohn IN y col. Modern strategies to prevent coronary sequelae and stroke in hypertensive patients differ from the JNC V Consensus Guidelines. *Am J Hypertension* 1994; 7: 859-872.
14. Mancia G, Grassi G. Combination treatment in antihypertensive drug trials. *Cardiovasc Drug Ther* 1997;11:517-518.
15. Isles CG, Walkers LM, Beevers GD y col. Mortality in patients of the Glasgow Blood Pressure Clinic. *J Hypertension* 1986; 4: 141-156.
16. Hansson L, Hedner T, Lindholm L y col. The Captopril Prevention Project (CAPP) in hypertension. Final results. *J Hypertension* 1998; 16 (Suppl 2): S22.
17. Gong I, Zhang W, Zhu Y y col. Shanghai Trial of Nifedipine in the Elderly (STONE). *J Hypertension* 1996;14:1237-1245.
18. Staessen JA, Fagard Reticulo, Thij L y col. Randomized double blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997; 350: 757-764.
19. Wang JG, Liu G, Wang X y col. Long-term blood pressure control in older chinese patients with isolated systolic hypertension: A progress report on the syst-china trial. *J Human Hypertension* 1996; 10: 735-742.
20. Wood D, De Backer G, Faergeman O, Mancia G on behalf 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. *Eur Heart J* 1998; 19: 1434-1503.
21. National High Blood Pressure Educational Program Working Group. National High Blood Pressure Educational Program Working Group report on hypertension in diabetes. *Hypertension* 1994; 23: 145-158.
22. American Diabetes Association. American Diabetes Association: Clinical Practice Recommendations. *Diabetes Care* 1997; 20 (Suppl): S1-S70.
23. Parving HH. Benefits and cost of antihypertensive treatment

- in incipient and overt diabetic nephropathy. *J Hypertension* 1998; 16 (Suppl 1): S99-5101.
24. Jennings G, Wong J. Reversibility of left ventricular hypertrophy and multifunction of antihypertensive treatment. *En: Hansson L, Birkenhager WH (eds). Handbook of Hypertension, Assessment of Hypertension Organ Damage.* Amsterdam, Holland, Elsevier Science Publishers BV 1997; vol 18, pp 184-223.
  25. Safar ME, Laurent S. Large arteries and veins in hypertension. *En: Zanchetti A, Mancia G (eds). Handbook of Hypertension, Pathophysiology of Hypertension.* Amsterdam, Holland, Elsevier Science Publishers BV 1997; vol 17, pp 339-383.
  26. Heagerty AM, Aalkjaer C, Bund SJ y col. Small artery structure in hypertension: dual processes of remodelling and growth. *Hypertension* 1993; 21: 391-397.
  27. Thybo NK, Stephens N, Cooper A y col. Effect of antihypertensive treatment on small arteries of patients with previously untreated essential hypertension. *Hypertension* 1995; 25: 474-481.
  28. Materson BJ, Reader DJ, Cushman WC y col. Single-drug therapy for hypertension in man. *N Engl J Med* 1993; 328: 914-921.
  29. Mancia G, Grassi G. Antihypertensive treatment: Past, present and future. *J Hypertension* 1998; 16 (Suppl 1): 1-8.
  30. Attwood S, Bird R, Burch K y col. Within-patient correlation between the antihypertensive effects of atenolol, lisinopril and nifedipine. *J Hypertension* 1994;12:1053-1060.
  31. Hanson L, Zanchetti A, Carruthers G y col for the HOT Study Group. Effect of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998; 351: 1755-1762.
  32. Epstein M, Bakris G. Newer approaches to antihypertensive therapy. Use of fixed-dose combination therapy. *Arch Int Med* 1996; 156: 1969-1978.
  33. Julius S, Palatini P, Nesbitt SD. Tachycardia: an important determinant of coronary risk in hypertension. *J Hypertension* 1998; (Suppl 1): S9-S15.