

¿Favorecen los betabloqueantes el pronóstico cardiovascular de los pacientes hipertensos?

Agonista

OLGA PÁEZ¹

El tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial (HTA) fue uno de los éxitos terapéuticos del siglo XX; en la década de 1950 se puso énfasis en el tratamiento de la HTA maligna cuya supervivencia a los 5 años mejoró del 0% al 40% mediante el tratamiento con hidralazina, bloqueantes ganglionares y reserpina. En 1967 comenzó la publicación de estudios sobre el tratamiento con betabloqueantes (BB) y diuréticos en la HTA y en 1970 Collins (1) analizó en un metaanálisis los 13 primeros trabajos sobre dichas drogas y en el cual concluyó que el tratamiento antihipertensivo con diuréticos o BB reducía la morbimortalidad cardiovascular debido a una disminución de la presión arterial (PA) diastólica de 5-6 mm Hg en pacientes tratados *versus* placebo. En 1991 y 1992, los BB se confirmaron como drogas de primera línea para el tratamiento de la HTA en base a grandes ensayos clínicos, como SHEP, STOP-HTA y MAPHY (Figura 1).

Los comités y organizaciones internacionales y nacionales de expertos en HTA –el Joint National Committee (JNC), (2) la Organización Mundial de la Salud, la Sociedad Internacional de Hipertensión (OMS-ISH) (3) y el Consenso Latinoamericano sobre HTA (4)– incluyeron siempre en sus publicaciones a los BB como drogas útiles para el paciente hipertenso, teniendo en cuenta su eficacia para disminuir el riesgo de eventos cardiovasculares.

En años más recientes, debido a la publicación de varios trabajos importantes de intervención, se agregaron otras clases de drogas eficaces para el tratamiento de la HTA, como los bloqueantes cálcicos (BC), los inhibidores de la enzima de conversión (IECA) y los antagonistas del receptor de angiotensina I (ARAI), las cuales ampliaron el espectro del tratamiento, en base al riesgo o a la patología que acompaña a la HTA, y en ciertas situaciones clínicas han demostrado su superioridad respecto de los BB, si bien es necesario recordar que hasta el momento no son más eficaces para descender el nivel de PA.

PREGUNTAS RESUELTAS Y NO RESUELTAS ACERCA DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA HTA Y SU EFECTO SOBRE LA MORBIMORTALIDAD CARDIOVASCULAR

¿El descenso de la PA beneficia el pronóstico cardiovascular en la HTA?

La respuesta es categórica: el descenso de la PA disminuye la morbimortalidad en hipertensos.

¿Cuál es el objetivo del nivel de PA por alcanzar en relación con el beneficio pronóstico?

Estudios como el HOT dieron ya la respuesta, al asegurar que el objetivo del nivel de PA es el definido como normal u óptima, sobre todo en los hipertensos con mayor riesgo.

¿Cuál es el porcentaje de hipertensos controlados con una sola droga antihipertensiva?

Con dependencia del nivel de HTA basal, el porcentaje de hipertensos que controlan su PA con una sola droga es bajo; la mayoría de los hipertensos requieren más de un antihipertensivo.

¿Existe un esquema terapéutico generalizado con el cual se logren mayores beneficios?

Es el interrogante aún sin resolver y el más atractivo planteado en la última década.

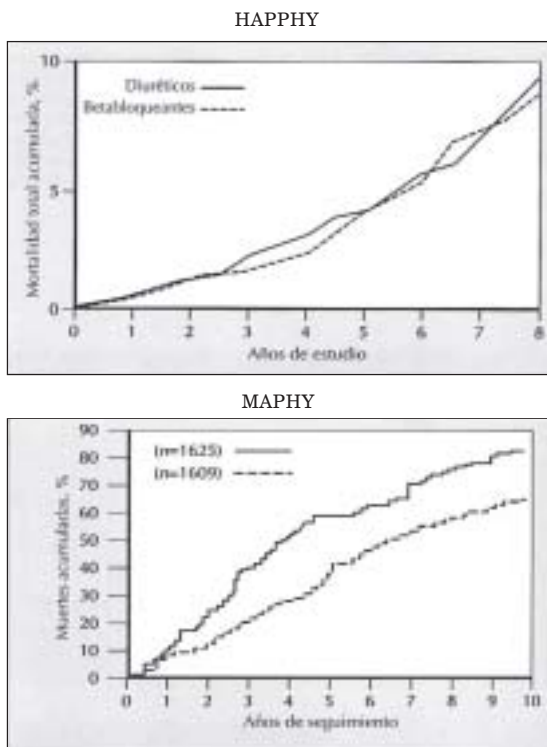


Fig. 1: HAPPHY: no hay diferencia entre los pacientes tratados con diuréticos o BB. (14) MAPHY: el metoprolol (línea quebrada) fue superior a los diuréticos. (15)

¹ Cardióloga de la Sección Hipertensión Arterial del Hospital Santojanni y del Centro Ambulatorio Zona Norte del Hospital Británico de Buenos Aires

La reflexión sobre estas preguntas, surgidas de la revisión de sólidos metaanálisis y normativas de los últimos consensos sobre HTA, permite afirmar que los BB, en particular el atenolol (por ser el BB más estudiado en grandes ensayos), disminuyen el riesgo cardiovascular en el paciente hipertenso.

METAANÁLISIS Y MEDICACIÓN ANTIHIPERTENSIVA

En 1997, Psaty (5) evaluó la eficacia antihipertensiva de tres estrategias terapéuticas: BB y diuréticos en dosis altas y bajas, en relación con la reducción de accidente vascular encefálico (AVE), infarto de miocardio (IAM) e insuficiencia cardíaca (IC). Incluyó 18 estudios que sumaron 48.220 pacientes. No obstante el predominio del número de pacientes en tratamiento con diuréticos, los BB redujeron la incidencia fundamentalmente de AVE: RR 0,71 (0,59-0,82) e IC en 0,58 (0,40-0,84); el efecto sobre el resto de puntos finales evaluados fue escaso o nulo. El sesgo de publicación de datos seguramente influyó en la escasa eficacia para prevenir eventos coronarios. El mismo autor publicó en 2003 (6) un nuevo metaanálisis en el que incluyó estudios aleatorizados hasta 2002 con la finalidad de comparar la reducción de IAM y AVE con el tratamiento con dosis bajas de diuréticos respecto de BB, IECA, BC, alfabloqueantes y ARAI. En este análisis, los BB demostraron mayor eficacia respecto del placebo, si bien en este estudio los diuréticos fueron superiores a todas las clases de antihipertensivos estudiados.

Los miembros del grupo "Blood Pressure Lowering Treatment Trialists" (7) en dos metaanálisis revisaron la eficacia de los IECA y los BC en relación con los BB y los diuréticos. Los BB nuevamente resultaron eficaces para prevenir eventos, al igual que los diuréticos, los IECA y los BC.

Staessen (8) evaluó si la disminución de eventos cardiovasculares guardaba relación con las propiedades farmacológicas de las diferentes clases de antihipertensivos usados, o si sólo la reducción de la PA (fundamentalmente la sistólica) podía explicar la menor incidencia de morbimortalidad cardiovascular en hipertensos de alto riesgo.

La conclusión referente a los BB fue que eran comparables en eficacia con el resto de los antihipertensivos estudiados y que el descenso de la PA fue una variable independiente para prevenir eventos, pero no las propiedades farmacológicas de los antihipertensivos.

GUÍAS Y CONSENSOS

En las guías de las sociedades europea (3) y británica (9) de hipertensión, el séptimo informe del JNC (2) y el Consenso Latinoamericano de Hipertensión Arterial (4) están indicados los BB para el tratamiento de la HTA por su capacidad para disminuir el riesgo cardiovascular. Desde la evidencia de los metaanálisis, en estas publicaciones se consideró que el mayor be-

neficio de la terapia antihipertensiva radica en la disminución de la PA en forma independiente de la droga usada para lograr tal objetivo.

Si bien reconocen en las drogas antihipertensivas beneficios de clase en relación con la patología asociada, tanto los BB como los diuréticos, los BC, los IECA y los ARAI son drogas posibles para iniciar el tratamiento antihipertensivo. En el séptimo informe del JNC se aconseja, siempre que no existan contraindicaciones, iniciar el tratamiento antihipertensivo con diuréticos.

Los BB son de elección en el paciente hipertenso cuando existe IAM previo o enfermedad coronaria asociada, taquiarritmias o insuficiencia cardíaca (Tabla 1).

CUESTIONAMIENTOS SOBRE EL USO DE BB

En el estudio LIFE se comparó el losartán con el atenolol en hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda. El losartán redujo el punto final primario combinado, IAM y AVE, un 13% respecto del atenolol. Si se analizan exhaustivamente los datos, existen algunos factores de diseño que no pueden descartarse como sospechosos de influir en la superioridad del losartán, comenzando por la elección de pacientes, ya que fueron excluidos aquellos con IAM en los seis meses previos, angina que requiriera el tratamiento con BB o IC con fracción de eyección $\leq 40\%$; dicha población se beneficia con el uso BB. Sólo el 10% de los pacientes terminaron el estudio con monoterapia y finalmente el atenolol se administró en una sola toma diaria, cuando está demostrado que la mayoría de las veces su efecto terapéutico no cubre las 24 horas.

Messerli (10) presentó la duda en un metaanálisis sobre la eficacia de los BB en hipertensos ancianos, en el que incluyó 10 trabajos con BB o diuréticos. Sin embargo, lo notable de su estudio fue la diferencia en el número de pacientes con diuréticos (5.884) respecto de los pacientes con BB (1.521). Los diuréticos superaron en eficacia a los BB, ya que el porcentaje de eventos cardiovasculares fue menor y con intervalos de confianza estrechos y significativos. No obstante, no puede descartarse la acción favorecedora que ejerció sobre los diuréticos la gran diferencia en el número de pacientes incluidos respecto del grupo de BB. Otro dato interesante fue que el porcentaje de AVE

TABLA 1
Indicaciones de BB en la HTA (13)

Indicación	Clase de recomendación	Nivel de evidencia
Control de PA	I	A
Pos-IAM	I	A
Cardiopatía isquémica		
Taquiarritmias. IC		

en el grupo control de los BB fue mayor, 21%, respecto del de diuréticos, 18%, lo cual pudo deberse a la inclusión en la rama con BB de población con mayor riesgo en relación con la rama diuréticos. Una conclusión importante a la que arribó el autor fue que bajar la PA es un objetivo secundario en el tratamiento de la HTA e identificó como el más valioso la disminución de la morbilidad cardiovascular, cuando en realidad está establecido que el descenso de la presión arterial se relaciona en forma lineal con el riesgo cardiovascular.

En una publicación reciente (11) se cuestionó al atenolol como antihipertensivo de primera elección, al postular que desciende la PA pero no la morbimortalidad cardiovascular, entre los estudios que se incluyeron en este metaanálisis cuatro compararon atenolol *versus* placebo, con un total de 6.825 pacientes cuyo seguimiento fue menor de 5 años. Uno de ellos fue abierto y el 60% de los pacientes recibieron diuréticos además de atenolol; por lo tanto, es poco confiable responsabilizar como ineficaz sólo al atenolol en forma aislada de los otros antihipertensivos usados.

EFEECTO DE CLASE Y DROGAS INDIVIDUALES

Los BB constituyen un grupo no uniforme de fármacos, con características particulares, que dependen de su selectividad por los receptores adrenérgicos. Los BB tradicionales no reducen la presión arterial por acción vasodilatadora, pero sí lo hacen otros compuestos capaces de bloquear el receptor alfa-adrenérgico como el carvedilol o el labetalol, o bien por acción liberadora del óxido nítrico como el nebivolol. La farmacodinámica y la farmacodinamia del atenolol varían respecto de otros BB como el carvedilol, el labetalol y el nebivolol, motivo por el cual los últimos podrían ser superiores al atenolol en cuanto a la eficacia en el tratamiento antihipertensivo, pero en realidad hasta el presente no existen publicaciones importantes que los comparen. En un estudio que evaluó pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, el carvedilol fue superior al metoprolol en la prevención de eventos; aunque estos resultados no pueden extrapolarse a los hipertensos, resulta atractiva su investigación futura, sobre todo si se tiene en cuenta que el carvedilol no presenta algunos de los efectos adversos que pueden ocurrir con el atenolol, como aumento de resistencia a la insulina y dislipemia. Como efectos beneficiosos, el carvedilol se destaca por mantener el volumen minuto y disminuir la resistencia periférica; este último es uno de los mecanismos de acción por los que desciende la PA y también se ha demostrado que reduce más la hipertrofia ventricular izquierda respecto del atenolol.

El nebivolol (12) es un antagonista beta, altamente selectivo: modula la liberación del óxido nítrico e induce la relajación del músculo liso vascular y la vasodilatación, en dosis bloqueantes beta no produce bloqueo alfa y debido a ello evita la hipotensión ortostática y la taquifilaxia. Todas estas propiedades

hacen del nebivolol una droga potencialmente útil en el tratamiento antihipertensivo y de la disfunción endotelial.

CONCLUSIÓN

La HTA rara vez se controla con monoterapia. El descenso de la presión arterial tiene una relación lineal con la disminución del riesgo cardiovascular y hasta el presente está demostrado que el principal determinante que reduce la mortalidad cardiovascular en la HTA es el descenso y el control de la PA.

El desafío sobre cuáles son las clases de drogas de elección, según las enfermedades asociadas a la HTA, sigue vigente; para ello son necesarios estudios prospectivos y con mayor tiempo de duración respecto de los desarrollados hasta ahora.

Los BB son drogas que favorecen el pronóstico cardiovascular del paciente hipertenso por su eficacia para disminuir la PA y en algunas enfermedades asociadas con la HTA son de uso indiscutible.

BIBLIOGRAFÍA

1. Effects of treatment on morbidity in hypertension. II. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mm Hg. *JAMA* 1970;213:1143-52.
2. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-72.
3. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011-53.
4. Consenso Latinoamericano sobre Hipertensión Arterial. *J. Hypertens* 2001;6:83-110.
5. Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, Koepsell TD, Weiss NS, Heckbert SR, et al. Health outcomes associated with antihipertensive therapies used as first-line agents. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 1997;277:739-45.
6. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH, et al. Health outcomes associated with various antihipertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA* 2003;289:2534-44.
7. Turnbull F; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003;362:1527-35.
8. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet* 2001;358:1305-15.
9. Williams B, Poulter NR, Brown MJ, Davis M, McInnes GT, Potter JF, et al; BHS guidelines working party, for the British Hypertension Society. British Hypertension Society guidelines for hypertension management 2004 (BHS-IV): summary. *BMJ* 2004;328:634-40.
10. Messerli FH, Grossman E, Goldbourt U. Are beta-blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? A systematic review. *JAMA* 1998;279:1903-7.
11. Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet* 2004;364:1684-9.

12. Tzemos N, Lim PO, MacDonald TM. Nebivolol reverses endothelial dysfunction in essential hypertension: a randomized, double-blind, crossover study. *Circulation* 2001;104:511-4.

13. Lopez-Sendon J, Swedberg K, McMurray J, Tamargo J, Maggioni AP, Dargie H, et al; Task Force On Beta-Blockers of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. *Eur Heart J* 2004;25:1341-62.

14. Wilhelmssen L, Berglund G, Elmfeldt D, Fitzsimons T, Holzgreve H, Hosie J, et al. Beta-blockers versus diuretics in hypertensive men: main results from the HAPPHY trial. *J Hypertens* 1987;5:561-72.

15. Wikstrand J, Warnold I, Olsson G, Tuomilehto J, Elmfeldt D, Berglund G. Primary prevention with metoprolol in patients with hypertension. Mortality results from the MAPHY study. *JAMA* 1988;259:1976-82.

Antagonista

JUDITH M. ZILBERMAN¹

INTRODUCCIÓN

Los betabloqueantes se utilizan en el tratamiento de la hipertensión arterial esencial desde hace cuatro décadas y junto con los diuréticos son, de acuerdo con todas las Normativas Internacionales, (1-3) fármacos considerados de primera elección en el tratamiento de la hipertensión arterial. De hecho, la comunidad médica utiliza extensamente los betabloqueantes en la práctica antihipertensiva cotidiana.

Sin embargo, el relativamente reciente reanálisis de la información disponible acerca de este grupo de fármacos sugiere que los beneficios atribuidos a su acción terapéutica pueden no ser reales. De hecho, diversos autores (4-6) plantean serias dudas acerca del presunto beneficio que otorgan los betabloqueantes en el pronóstico cardiovascular en pacientes con hipertensión arterial esencial.

En nuestro país, el betabloqueante más utilizado clínicamente y con mayor aval bibliográfico es el atenolol, por lo cual centraré el tema de la controversia en debate particularmente en si el atenolol reduce el riesgo cardiovascular en pacientes hipertensos esenciales.

No es motivo de esta presentación el cuestionar su uso luego de un infarto de miocardio, como antiarrítmico o para otras indicaciones bien establecidas.

IMPLICACIONES FISIOPATOLÓGICAS DE LOS BETABLOQUEANTES Y ESTUDIOS COMPARATIVOS CON ATENOLOL

Los efectos hemodinámicos de los betabloqueantes son de importancia en todo el espectro de la enfermedad cardiovascular. Si bien en general los agentes antihipertensivos, incluidos los diuréticos tiazídicos, disminuyen significativamente la resistencia vascular y escasamente el gasto cardíaco, los betabloqueantes son la excepción a esta regla ya que reducen el gasto cardíaco y, al menos inicialmente, inducen vasoconstricción en la mayor parte de los pacientes. La bradicardia, la astenia y la frialdad de las extremidades son efectos indeseables muy frecuentes que están claramente relacionados con aquellos efectos.

Es paradójico que una droga vasoconstrictora y que reduce el gasto cardíaco sea de elección en pacientes adultos mayores de 65 años con hipertensión arterial esencial, dado que típicamente conforman un grupo que muestran una disminución del gasto cardíaco y elevada resistencia periférica.

Un metaanálisis de 85 estudios (7) con diferentes betabloqueantes confirmó el incremento de la resistencia vascular periférica con disminución leve del gasto cardíaco, a pesar de la disminución de la presión arterial.

En los países occidentales, el accidente cerebrovascular es la segunda causa más común de incapacidad neurológica. De hecho, 15 millones de personas por año en el mundo sobreviven a un evento de esta naturaleza y originan un incremento directo e indirecto significativo de los costos que la sociedad o el Estado deben enfrentar.

Entre los numerosos factores predisponentes para el accidente cerebrovascular, la hipertensión arterial es indudablemente el de mayor peso propio. (8) Por ello, en las últimas décadas, numerosos estudios clínicos aleatorizados, y a largo plazo, demostraron incuestionablemente el beneficio del tratamiento antihipertensivo en cuanto a la reducción primaria o secundaria de eventos cerebrovasculares. Menor es la evidencia disponible acerca de la ventaja comparativa de los distintos grupos farmacológicos en este tipo de eventos.

La serie de estudios del Medical Research Council (MRC) (9, 10) de Gran Bretaña incluyó a pacientes de 65-74 años, que fueron aleatorizados a tratamiento con atenolol, hidrocortiazida o placebo. El atenolol no redujo la morbimortalidad cardiovascular y, de hecho, los pacientes así tratados mostraron una tasa de accidente cerebrovascular 2 a 4 veces más alta que los pacientes tratados con diuréticos tiazídicos. Para peor, no se observaron diferencias entre los tratados con atenolol o placebo, excepto una pequeña reducción de ACV en hombres no fumadores < 65 años (0,9 c/1.000 pacientes por año; $p < 0,3$). En esta serie de estudios británicos también se analizaron los efectos indeseables del atenolol y se obtuvo un dato de gran impor-

¹ Sección Hipertensión Arterial - Instituto Cardiovascular de Buenos Aires
Sección Hipertensión Arterial - División Cardiología Hospital Dr. Cosme Argerich

tancia práctica: se estableció que por cada insuficiencia cardíaca o accidente cerebrovascular evitado por el uso crónico de betabloqueantes tradicionales, 3 pacientes fueron retirados del estudio por presentar impotencia y otros 7 por fatiga. Este hecho obliga a plantearse cuál es el grado real de beneficio brindado por estos fármacos, dado que aun cuando reduzcan el número de eventos cardiovasculares, su costo elevado en cuanto a efectos adversos y afectación de la calidad de vida pueden limitar severamente su uso cotidiano en una enfermedad que, como la hipertensión arterial esencial, suele ser asintomática. (9)

Desde otro punto de vista, el atenolol tampoco ha mostrado ninguna utilidad en el campo de la prevención secundaria del accidente cerebrovascular. Dos estudios publicados a principios de la década de 1990 (11, 12) de diseño multicéntrico, con control con placebo, que incluyeron 372 y 1.473 pacientes, respectivamente, permitieron demostrar que el atenolol no disminuyó la recidiva de accidente cerebrovascular fatal o no, ni que mostrara efecto alguno de prevención de infarto de miocardio, u otros eventos cardiovasculares. No obstante, logró producir una disminución significativa de la presión arterial en comparación con el placebo.

En un metaanálisis reciente (4) se evaluaron 42 estudios con 192.478 pacientes aleatorizados, con siete estrategias mayores de tratamiento incluido el placebo.

Las dosis bajas de diurético fueron superiores al placebo al analizar los resultados en enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular, eventos cardiovasculares, mortalidad cardiovascular y muertes de cualquier causa (Figura 1 A).

Ninguna de las otras estrategias de tratamiento en las que se emplearon fármacos como los betabloqueantes, los inhibidores de la enzima de conversión, los antagonistas cálcicos, los alfabloqueantes o los bloqueantes de receptores AT1 de la angiotensina II fueron superiores a las dosis bajas de diuréticos tiazídicos para cualquiera de los puntos finales antes mencionados.

Adicionalmente, en este metaanálisis, cuando particularmente se compararon los betabloqueantes en relación con dosis bajas de diuréticos, se observó que a igual grado de reducción de la presión arterial, el uso de la tiazidas obtuvo un mayor grado de beneficio en cuanto a la disminución del riesgo de eventos cardiovasculares (RR, 0,89; 95% CI, 0,80-0,98) respecto de los betabloqueantes (Figura 1 B).

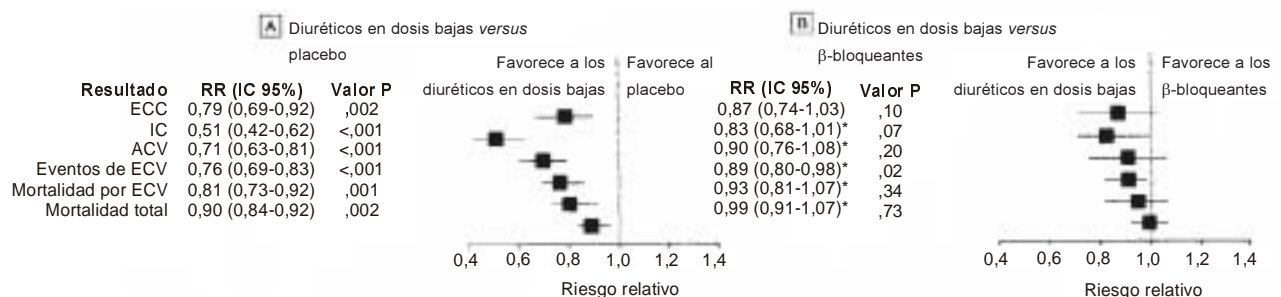
¿ES ENTONCES EL ATENOLOL UNA ELECCIÓN ACEPTABLE DE ALTERNATIVA PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL?

En un metaanálisis reciente, (5) en el que se compararon cuatro estudios con atenolol, placebo y pacientes no tratados, que totalizó 6.825 pacientes con un seguimiento a 4,6 años, no se logró demostrar beneficio alguno del atenolol frente al placebo en puntos finales como muerte total, mortalidad cardiovascular o infarto de miocardio, a pesar de una diferencia mayor en el descenso de la presión arterial con el atenolol. Sólo una tendencia no significativa en la reducción del accidente cerebrovascular favoreció al atenolol.

En un segundo análisis de este metaanálisis se comparó el atenolol con otras drogas antihipertensivas en un grupo de 17.671 pacientes seguidos a 4,6 años. No se observó una diferencia significativa en el descenso de la presión arterial entre los diferentes grupos, pero sí una tasa mayor de mortalidad, muerte cardiovascular y accidente cerebrovascular en los pacientes tratados con atenolol (Figura 2).

El estudio LIFE (13) fue el primero disponible que comparó el grupo de “drogas clásicas” como el atenolol con “drogas modernas” como el losartán. Se aleatorizaron 9.193 pacientes (4.603 a losartán y 4.588 a atenolol), con edades comprendidas entre los 55 y los 80 años, hipertensos en tratamiento o no y con electrocardiograma con evidencia de hipertrofia ventricular izquierda.

A similar descenso de la presión arterial, el tratamiento con losartán redujo el accidente cerebrovascular el 25% (p = 0,001) y nuevos casos de diabetes el 25% (p



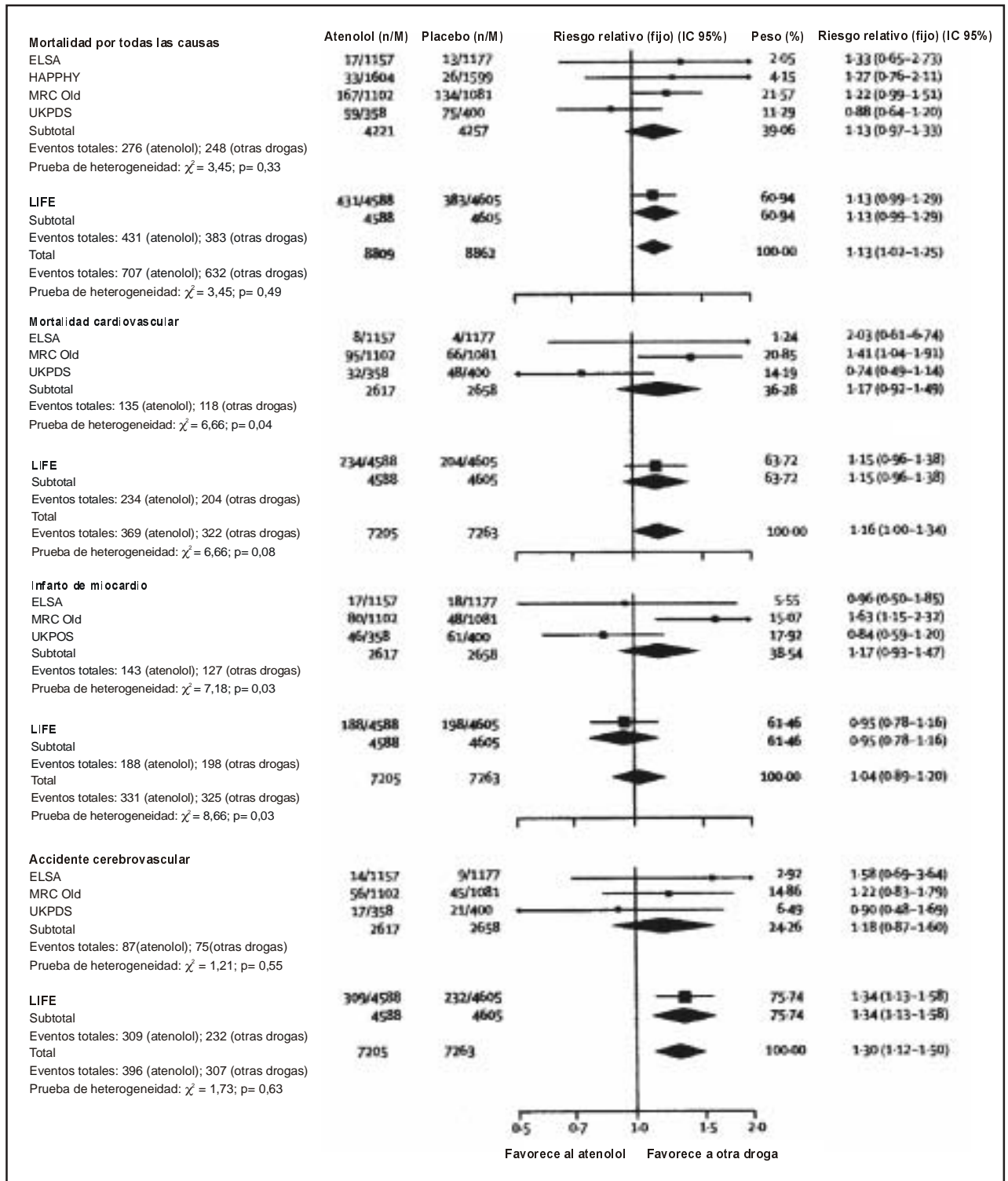


Fig. 2. Atenolol versus otros tratamientos antihipertensivos. (5)

= 0,001), sin que se observaran diferencias significativas en muerte cardiovascular ($p = 0,206$), mortalidad total ($p = 0,128$), puntos finales combinados (mortalidad cardiovascular + accidente cerebro-vascular + infarto de miocardio ($p = 0,021$), revascularización miocárdica ($p =$

0,441) y hospitalización por insuficiencia cardíaca ($p = 0,765$), en tanto que el atenolol mostró una ligera tendencia favorable del 7% en infarto de miocardio ($p = 0,491$) y en hospitalización por angina de pecho del 16% ($p = 0,212$) (Figura 3).

Grupo	Losartán (Tasa/1000/ año)	Atenolol (Tasa/1000/ año)	Riesgo ajustado [[tasa (límites de confianza del 95%)]
Punto final compuesto primario	23,8	27,9	0,87 (0,77-0,98)
Mortalidad cardiovascular	9,2	10,6	0,89 (0,73-1,07)
ACV	10,8	14,5	0,75 (0,63-0,89)
Infarto de miocardio	9,2	8,7	1,07 (0,88-1,31)
Diabetes mellitus de nueva aparición	13,0	17,4	0,75 (0,63-0,88)

Fig. 3. Estudio LIFE. Comparación de los tratamientos. (13)

EFFECTO DIFERENCIAL DE LOS BETABLOQUEANTES FRENTE A OTROS ANTIHIPERTENSIVOS

Varios aspectos diferencian a los betabloqueantes de otros fármacos. A modo de ejemplo:

1. Los betabloqueantes son menos eficaces en la reducción de la hipertrofia ventricular izquierda (HVI) que otras clases de drogas, como los calcioantagonistas, los inhibidores de la enzima de conversión y los antagonistas de los receptores AT1 de la angiotensina II. (14)
2. Actualmente se considera que el diagnóstico de síndrome metabólico influye de manera significativa en la estimación del riesgo cardiovascular. Es bien conocido que la mayoría de los betabloqueantes reducen la sensibilidad periférica a la insulina, pueden dificultar el control glucémico en el diabético, incrementar los triglicéridos plasmáticos y reducir el colesterol HDL. Dichos efectos del atenolol no mejoran los componentes del síndrome metabólico sino que, por el contrario, son una clara limitación al empleo de estos fármacos en un amplio grupo de pacientes, en especial aquellos con mayores posibilidades de desarrollar diabetes mellitus o al menos un síndrome metabólico.
3. Se ha realizado una gran cantidad de estudios con los betabloqueantes tradicionales (propranolol, atenolol y metoprolol), en tanto que es mucho menor la evidencia disponible con los betabloqueantes de nueva generación (bisoprolol, nebivolol y carvedilol). Cada una de estas moléculas presenta diferencias farmacológicas, de eficacia clínica y de indicación terapéutica.

Estudios recientes confirman muchos efectos diferenciales entre distintas moléculas. A modo de ejemplos:

- El estudio GEMINI (15) aleatorizó a 1.235 pacientes diabéticos e hipertensos a dos grupos de tratamiento para comparar los efectos de dos betabloqueantes farmacológicamente diferentes, como son

el metoprolol y el carvedilol. El objetivo del estudio no sólo se orientó hacia la evaluación del grado de control de la presión arterial, sino también al del control glucémico, lipídico y al efecto sobre el riesgo cardiovascular. El carvedilol demostró que produce una disminución significativa de la resistencia a la insulina ($p < 0,004$) y una reducción de la microalbuminuria de 24 horas ($p < 0,003$). Estos efectos posiblemente estén relacionados con las propiedades duales del carvedilol, que induce vasodilatación a través de un efecto bloqueante parcial de los receptores alfa₁-adrenérgicos y un posible efecto vasodilatador periférico directo.

- En el estudio COMET, (16) realizado en pacientes con insuficiencia cardíaca, el carvedilol fue superior al metoprolol al disminuir las muertes de cualquier causa, muerte cardiovascular y por accidente cerebrovascular. Si bien estos datos no pueden extrapolarse a los pacientes hipertensos, incrementa el cuerpo de evidencia que sugiere que el efecto de los betabloqueantes no es necesariamente homogéneo y que diferentes drogas pueden tener efectos biológicos, farmacológicos y terapéuticos diferenciales.
- En igual sentido, el estudio Seniors (17) demostró un efecto favorable del nebivolol en pacientes mayores de 70 años con historia de insuficiencia cardíaca.
- En algunos trabajos comparativos entre nebivolol, atenolol y placebo se ha observado que la tolerancia al ejercicio ha sido mayor con nebivolol, tanto en sujetos sanos como en aquellos con disfunción diastólica, incluso mejor que con placebo en esta última situación. (18) Al igual que el carvedilol, el nebivolol tiene características diferentes del atenolol, ya que es un betabloqueante altamente selectivo de los receptores beta₁ cardíacos que logra vasodilatación mediante la liberación de óxido nítrico (NO) por las células del endotelio vascular.

REFLEXIÓN

No se puede negar la eficacia de los betabloqueantes en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio, angina, insuficiencia cardíaca congestiva, arritmias y/o miocardiopatía obstructiva, ya que numerosos estudios prospectivos, aleatorizados, han demostrado que los betabloqueantes son fármacos necesarios en dichas patologías.

A pesar de que los betabloqueantes producen un descenso significativo de la presión arterial, la evidencia actual no sustenta que reduzcan la morbimortalidad cardiovascular en pacientes hipertensos.

Por otra parte, la tasa de efectos indeseables como letargo, reducción de capacidad del ejercicio, frialdad en las extremidades, reducción del flujo espiratorio máximo, disfunción sexual, impotencia, fatiga, afectación de la sensibilidad a la insulina y el efecto desfavorable sobre los lípidos plasmáticos permiten cuestio-

nar seriamente el beneficio de su uso frente a otras alternativas terapéuticas con mejor grado de tolerancia clínica.

Por lo expuesto, creemos firmemente que la indicación de los betabloqueantes como droga de primera elección para el tratamiento de la hipertensión arterial debe revisarse exhaustivamente.

BIBLIOGRAFÍA

1. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 1997;157:2413-46.
2. Ramsay LE, Williams B, Johnston GD, MacGregor GA, Poston L, Potter JF, et al. British Hypertension Society guidelines for hypertension management 1999: summary. *BMJ* 1999;319:630-5.
3. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011-53.
4. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH, et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA* 2003;289:2534-44.
5. Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet* 2004;364:1684-9.
6. Messerli FH, Beevers DG, Franklin SS, Pickering TG. Beta-blockers in hypertension- the emperor has no clothes: an open letter to present and prospective drafters of new guidelines for the treatment of hypertension. *Am J Hypertens* 2003;16:870-3.
7. Man in't Veld AJ, Van den Meiracker AH, Schalekamp MA. Do beta-blockers really increase peripheral vascular resistance? Review of the literature and new observations under basal conditions. *Am J Hypertens* 1988;1:91-6.
8. Kizer JR, Dahlöf B, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al. Stroke reduction in hypertensive adults with cardiac hypertrophy randomized to losartan versus atenolol: the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study. *Hypertension* 2005;45:46-52.
9. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. Medical Research Council Working Party. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;291:97-104.
10. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. MRC Working Party. *BMJ* 1992;304:405-12.
11. Eriksson S, Olofsson B-O, Wester P-O. Atenolol in secondary prevention after stroke. *Cerebrovasc Dis* 1995; 5:21-25.
12. Trial of secondary prevention with atenolol after transient ischemic attack or nondisabling ischemic stroke. The Dutch TIA Trial Study Group. *Stroke* 1993;24:543-8.
13. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al; LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359:995-1003.
14. Messerli FH, Grossman E. Beta-blockers in hypertension: is carvedilol different? *Am J Cardiol* 2004;93:7B-12B.
15. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, McGill JB, Messerli FH, Phillips RA, et al; GEMINI Investigators. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:2227-36.
16. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, et al; Carvedilol Or Metoprolol European Trial Investigators. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:7-13.
17. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, et al; SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005;26:215-25.
18. Rousseau MF, Chapelle F, Van Eyll C, Stoleru L, Hager D, Van Nueten L, et al. Medium-term effects of beta-blockade on left ventricular mechanics: a double-blind, placebo-controlled comparison of nebivolol and atenolol in patients with ischemic left ventricular dysfunction. *J Card Fail* 1996;2:15-23.

RÉPLICA DEL AGONISTA

En la interesante revisión de la Dra. Zilberman existen conceptos debatibles, uno de ellos es la falta de eficacia para disminuir la presión arterial de los betabloqueantes cardioselectivos (BBC), ya que fue comprobada desde el primer metaanálisis de Psaty y confirmada en metaanálisis posteriores en los cuales los BBC y los diuréticos fueron drogas de primera línea para comparar la eficacia de nuevos fármacos antihipertensivos.

La principal variable independiente que disminuye el riesgo cardiovascular en la hipertensión es la reducción de la presión arterial y los BBC indudablemente cumplen esa función.

Es cierto que existen indicaciones preferenciales, según los beneficios de clase de los antihipertensivos sobre la patología que acompaña a la hipertensión; como ejemplo, los IECA son de elección en el hipertenso diabético o con insuficiencia cardíaca, así como los BBC lo son en el hipertenso con enfermedad coronaria.

En una publicación en *Annals Internals Medicine* de 2002 sólo el 7% de los pacientes con reactividad de vía aérea con tratamiento concomitante con BBC presentaron disminución de la V_{eF_1} .

Finalmente, es oportuno recordar el alto porcentaje de enfermedad coronaria en la hipertensión, sobre todo en pacientes añosos, en los que el uso de BBC es el más debatido.

Dra. Olga Páez

RÉPLICA DEL ANTAGONISTA

En la revisión realizada por la Dra. Páez queda en claro que el tratamiento de la hipertensión arterial se ha modificado a lo largo de los años. Por ejemplo, el primero, segundo y el tercer informe del Joint National Committee (JNC I, II y III) recomendaban drogas como la reserpina, la alfametildopa, la guanetidina, etc. La evidencia científica y la incorporación de nuevos fármacos antihipertensivos determinaron que estas recomendaciones se modificaran progresivamente.

Hoy no se discute que los betabloqueantes sean "drogas útiles", pero sí su "efectividad" en la prevención cardiovascular, en pacientes hipertensoes esenciales, especialmente cuando se utilizan como monote-

rapia. De hecho, el informe del JNC VII recomienda iniciar tratamiento antihipertensivo con diuréticos tiazídicos y deja al resto de las drogas (betabloqueantes, calcioantagonistas, inhibidores de la enzima y antagonistas de receptores AT1) para asociación de fármacos o bien para indicaciones específicas.

La Dra. Paez plantea que los betabloqueantes más modernos presentan ventajas respecto de las drogas tradicionales, lo cual es correcto. Sin embargo, la evidencia es consistente con respecto al lugar que ocupan el carvedilol, el metoprolol o el nebivolol, entre otros, en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, pero la información disponible en el tratamiento de la hipertensión arterial es prácticamente nula.

Es decir, con los betabloqueantes tradicionales hay estudios prospectivos, multicéntricos, aleatorizados, a largo plazo y con objetivos prefijados de eventos cardiovasculares, y en ellos los metaanálisis recientes plantean serias dudas respecto de los beneficios en términos de reducción de la morbimortalidad cardiovascular. Por otra parte, con los betabloqueantes

más modernos, existe evidencia suficiente para asegurar su efecto antihipertensivo y en varios casos un beneficio en aspectos metabólicos, como por ejemplo la mejoría de la insulinoresistencia y efectos favorables en los lípidos plasmáticos, pero no existe evidencia alguna de reducción de eventos cardiovasculares a mediano o largo plazo.

En esta controversia nunca se ha planteado que los betabloqueantes sean fármacos para descartar definitivamente, sino que se ha discutido su indicación en el tratamiento de la hipertensión arterial esencial y en la prevención cardiovascular. De hecho, los betabloqueantes pueden ser en muchos casos una excelente opción para asociar fármacos antihipertensivos. Una asociación correcta sería aquella que además de disminuir la presión arterial prevenga enfermedad cardiovascular, en especial en pacientes añosos en quienes la evidencia marca que los betabloqueantes solos no cumplirían dicha función.

Dra. Judith M. Zilberman