

Puntos de vista

## Los betabloqueadores como primera opción del tratamiento en la hipertensión no complicada ¿posible o no?

### BETA-BLOCKERS AS FIRST TREATMENT CHOICE IN UNCOMPLICATED HYPERTENSION: IS IT POSSIBLE OR NOT?

Alberto Morales Salinas<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Cardiocentro "Ernesto Che Guevara", Villa Clara, Villa Clara, Cuba

#### Cómo citar este artículo:

Salinas A. Los betabloqueadores como primera opción del tratamiento en la hipertensión no complicada ¿posible o no?. **Revista Finlay** [revista en Internet]. 2011 [citado 2022 May 26]; 1(1):[aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://www.revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/27>

#### Resumen

Hasta la publicación de la guía del *National Institute for Health and Clinical Excellence* del 2006, existía consenso en las principales directrices de hipertensión arterial, en cuanto a que los beta-bloqueadores podían utilizarse como tratamiento de primera línea en la hipertensión arterial no complicada. Los cambios sugeridos consistían en considerar a los beta-bloqueadores como antihipertensivos de cuarta línea. Estas modificaciones estuvieron sustentadas fundamentalmente en los resultados de dos grandes ensayos aleatorizados; sin embargo, la guía del 2007 de las Sociedades Europea de Hipertensión y Cardiología, así como su actualización del 2009, mantuvieron a los beta-bloqueadores como droga de primera línea. En el presente artículo se realiza un análisis crítico de las principales evidencias disponibles en contra de los beta-bloqueadores. Se concluye que las limitaciones del atenolol no deben ser extendidas a los nuevos beta-bloqueadores, además de que estas limitaciones pudiesen estar influidas por una dosificación subóptima del atenolol.

**Palabras clave:** Beta-antagonistas adrenérgicos, dosificación, atenolol, agentes antihipertensivos, hipertensión

#### Abstract

Until National Institute Guidelines for Health and Clinical Excellence of 2006 were published, there was a general consensus on major hypertension guidelines as to beta-blockers being used as first-line treatment in uncomplicated hypertension. Changes suggested by the results of two major randomized trials focused beta-blockers as fourth-line antihypertensives. Nevertheless, the European Society of Hypertension and Cardiology Guidelines of 2007 and 2009 kept beta-blockers as first-line drugs. In this article a critical analysis on the main available evidence against beta-blockers is presented. It is finally concluded that atenolol's limitations should not be extended to new beta-blockers. In addition, these limitations could be influenced by a suboptimal atenolol dosage.

**Recibido:** 2011-02-06 20:32:53

**Aprobado:** 2011-02-07 10:31:22

**Correspondencia:** Alberto Morales Salinas. Cardiocentro "Ernesto Che Guevara", Villa Clara [albert@cardiovc.sld.cu](mailto:albert@cardiovc.sld.cu)

Hasta la publicación de la guía del National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) ( ) del Reino Unido del 2006,<sup>1,2</sup> existía consenso en las principales directrices de hipertensión arterial (HTA) en cuanto a que los beta-bloqueadores (BB) podían utilizarse como tratamiento de primera línea en la HTA no complicada, al igual que otros grupos farmacológicos como los diuréticos, los anticálcicos, los inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (IECA) y los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II).<sup>3-7</sup> Los cambios sugeridos por NICE consistían en considerar a los BB como antihipertensivos de cuarta línea en la HTA no complicada,<sup>6</sup> estas modificaciones estuvieron sustentadas fundamentalmente por los resultados de dos grandes ensayos aleatorizados, LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study)( ) y ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial), ( ) que respectivamente demostraron la superioridad de un antagonista de los receptores de la angiotensina y un anticálcico, respecto al tratamiento iniciado con un BB en cuanto al ictus (LIFE)<sup>8</sup> y en cuanto al ictus o la mortalidad (ASCOT);<sup>9</sup> así como en un meta-análisis (muy influido por los estudios LIFE y ASCOT), que llegó a la conclusión de que el tratamiento iniciado con un BB es menos efectivo que otros tratamientos en la prevención del ictus, pero no en la prevención del infarto de miocardio y la reducción de la mortalidad.<sup>10</sup>

A pesar de los resultados de LIFE y ASCOT, la guía del 2007 de las Sociedades Europea de Hipertensión y Cardiología,<sup>11</sup> así como su actualización del 2009,<sup>12</sup> mantuvieron a los BB como droga de primera línea y reiteraron el principio de que los principales efectos beneficiosos del tratamiento antihipertensivo se deben a la reducción de la presión arterial en sí, y son en gran parte independientes de los fármacos utilizados.<sup>11,12</sup> Sin embargo, en el 2009 se publicaron nuevos elementos en contra de los BB, los cuales no demostraron más beneficios que el amlodipino en los subgrupos de hipertensos con frecuencia cardíaca basal más elevada.<sup>13</sup>

El derrumbe de los BB como droga de primera línea en la HTA no complicada es, para algunos autores, inevitable.<sup>14</sup> En el 2010 aparecieron contundentes evidencias acerca de las desventajas de estos fármacos en la prevención del ictus.<sup>15-17</sup> Esta inferioridad parece estar relacionada a la mayor variabilidad de la presión

arterial sistólica que tienen los pacientes tratados con BB con respecto a los que reciben otros hipotensores como los anticálcicos.<sup>15</sup> Rothwell y colaboradores plantean que la variabilidad y el valor máximo de la presión arterial sistólica son predictores claros de ictus, independientemente de la presión arterial media, además de que una mayor variabilidad residual de la presión arterial sistólica en pacientes tratados, se asocia a un riesgo elevado de eventos cardiovasculares;<sup>16</sup> así como que el efecto de las diferentes clases de antihipertensivos sobre la variación interindividual de la presión arterial puede explicar la diferencia sobre el riesgo de ictus independientemente de los efectos sobre la presión sistólica media.<sup>17</sup>

Tras estas nuevas evidencias en contra de los BB,<sup>15-17</sup> la comunidad médica espera con gran interés la posición que en este sentido adoptará el VIII Informe del Joint National Committee ( ) (JNC). ¿Mantendrá este a los BB como droga de primera línea en la HTA no complicada? ¿Será el VIII Informe tan polémico como el VII?<sup>18,19</sup> Estas y otras interrogantes sobre la próxima guía del JNC serán aclaradas antes de finalizar el 2011.

Un investigador tan influyente como Chobanian (primer autor del VII Informe del Joint National Committee y ex-presidente de la Liga Mundial de HTA), publicó en el 2010 un algoritmo de tratamiento antihipertensivo en el que no se incluye a los BB entre los medicamentos de primera línea para el manejo de HTA en estadio I (presión arterial 140-159/90-99 mmHg).<sup>20</sup>

En espera del VIII Informe, así como de la actualización de la guía cubana de HTA, consideramos importante realizar algunas valoraciones acerca de este polémico tema.<sup>21</sup>

1. El efecto seudohipertensivo (consistente en que provocan menor descenso en la presión arterial (PA) de la aorta que en la PA periférica) y las limitaciones metabólicas de los viejos BB<sup>14</sup> como el propanolol, el atenolol y el metoprolol, no parecen ser aplicables a los nuevos y más costosos BB con propiedades vasodilatadoras como el celiprolol, el carvedilol y el nebivolol.<sup>11,12</sup>

Por ejemplo, el celiprolol disminuye la rigidez aórtica y la presión central de pulso, mientras que el atenolol no. El nebivolol, a dosis que producen la misma reducción de la PA, disminuye la frecuencia cardíaca significativamente menos que el atenolol, y debido a su menor bradicardia

combinada con vasodilatación periférica, ha tenido mejores efectos en PA central que el atenolol. Mientras que el carvedilol tuvo menos efectos adversos en hemoglobina glucosilada, colesterol total y triglicéridos que el metoprolol. En tanto que el nebivolol, a diferencia del metoprolol, ha mostrado mejorar la sensibilidad a la insulina y tener los mismos efectos metabólicos que los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs).<sup>12</sup>

2. Los principales estudios que han detectado desventajas del atenolol en la prevención del ictus como ASCOT y LIFE, han utilizado este fármaco en dosis única diaria, a pesar de que su vida media es de solo 18 horas.<sup>22</sup> Neutel confirmó que cuando se toma el atenolol una vez al día se dejan desprotegidas las últimas 6 horas de un período de 24 horas, demostrado a través de la monitorización ambulatoria de 24 horas de la presión arterial.<sup>22</sup>

¿Hubiese disminuido la incidencia de ictus y la variabilidad de la PA en el estudio ASCOT-BPLA ( ) (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm)<sup>15</sup> de prescribirse el atenolol cada 12 horas?

3. La aparición de nuevos casos de diabetes mellitus en estudios como STOP-2 (Swedish Trial in Old Patients with Hypertension 2), INVEST (INternational VErapamilSR -Trandolapril STudy) ( ) y ASCOT<sup>23</sup> puede haber estado influenciada por el tratamiento conjunto de BB con diuréticos.<sup>12</sup>

4. Prestigiosos investigadores como Lindholm y colaboradores, consideran que las evidencias en contra del atenolol en la HTA no complicada son concluyentes y que además no es necesario diseñar nuevos ensayos en este sentido.<sup>10</sup> Sin embargo, debe alertarse que la guía europea reconoce que no se dispone de ensayos clínicos en los que se analice la terapia combinada de atenolol con drogas vasodilatadoras como los anticálcicos.<sup>12</sup> ¿Pudiese esta combinación tener mejores efectos cardiometabólicos que la combinación atenolol/diurético? ¿Acaso esta hipótesis no justifica el diseño de nuevos ensayos clínicos?

Es importe precisar que las desventajas de los BB reportadas en algunos estudios en prevención primaria<sup>1</sup> contrastan con sus incuestionables beneficios en la cardiopatía isquémica.<sup>24</sup> Un reciente meta-análisis de 147 ensayos aleatorizados (el mayor meta-análisis disponible) informa de una mayor eficacia de los BB con

respecto a otros antihipertensivos en pacientes con eventos coronarios agudos recientes.<sup>24</sup> Este contraste entre los beneficios del atenolol, de acuerdo a si se utiliza en prevención primaria o secundaria, se conoce como paradoja de los betabloqueadores.

En suma, consideramos que hay evidencias en contra del atenolol como medicamento de primera línea en la HTA no complicada, que pudiesen ser explicadas por su efecto pseudohipertensivo y su menor control de la variabilidad de la PA. Sin embargo, estas las limitaciones no deben ser extendidas a los nuevos betabloqueadores con propiedades vasodilatadoras; además pudiesen estar influidas por una dosificación subóptima del atenolol. La situación así establecida, requiere del desarrollo de ensayos clínicos en los que se evalúe al atenolol prescrito cada 12 horas y combinado con anticálcicos o IECAs.

Por último, recomendamos prescribir también de esta forma al atenolol en el "mundo real", teniendo en cuenta las potenciales ventajas de esta combinación, así como la poca disponibilidad de los nuevos antihipertensivos que en estos momentos existe en nuestra atención primaria de salud. No hay dudas de que la disponibilidad y el coste del tratamiento cardiovascular es un tema que debiese ser considerado tanto en las directrices, como en el diseño de nuevos ensayos clínicos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension: management of hypertension in adults in primary care [Internet]. Reino Unido: NICE/BHS; 2010 [citado 12 Dic 2010]. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/CG034>
2. Sever P. New hypertension guidelines from the National Institute for Health and Clinical Excellence and the British Hypertension Society. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2006;7(2):61-3
3. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. 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(19):2560-71

4. 2003 European Society of Hypertension. European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens.* 2003;21(11):1011-53
5. 1999 World Health Organization. International Society of Hypertension Guidelines for the management of hypertension. Guidelines Subcommittee. *J Hypertens.* 1999;17(2):151-83
6. Williams B, Poulter NR, Brown MJ, Davis M, McInnes GT, Potter JP, et al. The BHS Guidelines Working Party. British Hypertension Society Guidelines for Hypertension Management 2004 (BHS-IV): summary. *BMJ.* 2004;328:634-40
7. Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA). Guía española de hipertensión arterial 2005 [Internet]. Madrid : SEH-LELHA; 2005 [citado 20 Abr 2010]. Disponible en: <http://www.seh-lelha.org/guiahta05.htm>
8. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *The Lancet.* 2002;359:995-1003
9. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet.* 2005;366(9489):895-906
10. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *The Lancet.* 2005;366:1545-53
11. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2007;25(6):1105-87
12. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ettore A; Michel B; Mark C, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens.* 2009;27(11):2121-58
13. Poulter NR, Dobson JE, Sever PS, Dahlöf B, Wedel H, Campbell NRC; on behalf of the ASCOT Investigators. Baseline heart rate, antihypertensive treatment, and prevention of cardiovascular outcomes in ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) . *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(13):1154-61
14. Lavie CJ, Messerli FH, Milani RV. Beta-Blockers as First-Line Antihypertensive Therapy. The Crumbling Continues. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(13):1162-4
15. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlöf B et al; ASCOT-BPLA and MRC Trial Investigators. Effects of beta blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke. *Lancet Neurol.* 2010;9(5):469-80
16. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlöf B, et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *The Lancet.* 2010;375(9718):895-905
17. Webb AJS, Fischer U, Mehta Z, Rothwell PM. Effects of antihypertensive-drug class on interindividual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet.* 2010;375(9718):906-15
18. Morales Salinas A. Guías de hipertensión arterial. novedad y polémica. *Medicentro [Revista en Internet].* 2004 [citado 20 May 2009];8(1):[aprox. 5p]. Disponible en: [http://www.sld.cu/galerias/pdf/servicios/hta/guias\\_de\\_hta\\_novedad\\_y\\_polemica.pdf](http://www.sld.cu/galerias/pdf/servicios/hta/guias_de_hta_novedad_y_polemica.pdf)
19. Morales Salinas A. Comentarios a la nueva guía de hipertensión arterial de la Sociedad Española de Hipertensión. *Hipertensión.* 2005;22(9):366-7
20. Chobanian AV. The Hypertension Paradox—More Uncontrolled Disease despite Improved Therapy. *N Engl J Med.* 2009;361:878-87
21. Morales Salinas A. Atenolol in uncomplicated hypertension: Time for changes. *Lancet Neurol.*

2010;9(7):652

22. Neutel JM, Schnaper H, Cheung DG, Graettinger WF, Weber MA. Antihypertensive effects of beta-blockers administered once daily: 24-hour measurements. *Am Heart J*. 1990;120(1):166-71

23. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *The Lancet*. 2007;369(9557):201-7

24. Law MR, Morris JK, Wal NJ. Use of blood

pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* [Revista en Internet]. 2009 [citado 13 Mar 2010];338:[aprox. 40p]. Disponible en: <http://www.bmj.com/content/338/bmj.b1665.full.pdf>

25. Joshi R, Jan S, Wu Y, MacMahon S. Global inequalities in access to cardiovascular health care: our greatest challenge. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(23):1817-25