

Los betabloqueantes a debate: ¿cuál es su papel en el tratamiento actual de la hipertensión arterial?

A. Roca-Cusachs

Unidad de Hipertensión. Servicio de Medicina Interna. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
Universitat Autònoma de Barcelona. España.

La polémica que se produjo a mediados de los noventa sobre el papel de los antagonistas del calcio en el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA) parece que se repite en este siglo con otro formato. En esta ocasión el debate se ha producido por el papel de los betabloqueantes (BB) en el tratamiento de la HTA. Tras un artículo previo¹ que ya cuestionaba el uso del atenolol en el tratamiento de la HTA no complicada, el mismo grupo publicaba un año después un metaanálisis (en el que se incluyeron 105.951 pacientes)² que cuestionaba el uso de los BB como grupo en el tratamiento de la HTA. En él los autores efectuaron una revisión sistemática de aquellos ensayos aleatorizados efectuados con el objetivo de tratar hipertensos no complicados (es decir, de estudios de prevención primaria) en los que se había utilizado BB como primera línea de tratamiento. Sin entrar en muchos detalles, en los resultados destacaba que el tratamiento con BB se asociaba a una menor reducción de accidentes vasculares cerebrales (AVC) en relación a lo observado con otros grupos de fármacos antihipertensivos (-16 %). En comparación a placebo (o no tratamiento), la disminución en la incidencia de AVC con BB era la mitad de la esperable según el famoso metaanálisis de Collins y MacMahon de 1994³. No había diferencias, en cambio, en cuanto a la incidencia de infarto de miocardio o en mortalidad. Los autores concluían rotundamente que los BB no deberían ser considerados antihipertensivos de primera elección en el tratamiento de la HTA, conclusión defendida por algunos otros autores⁴. De hecho, esta recomendación ha permeabilizado la opinión de la Sociedad Británica de Hipertensión (*British Society of Hypertension*) que la ha hecho suya y, en su algoritmo de tratamiento, ha retirado los BB de la primera línea de tratamiento, tal como se expone en las recientes recomendaciones de la *National Institute for Health and Clinical Excellence*⁵. En ellas se dice textualmente: "Los betabloqueantes no son fármacos preferentes en el tratamiento inicial de la HTA, pero son una alternativa a los bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (BSRA) en pacientes de edad inferior a 55 años si estos últimos fármacos no son bien tolerados". En un

metaanálisis más reciente, publicado un año más tarde⁶, en el que se incluían datos de más de 91.000 pacientes, se intentó corregir un cierto sesgo del metaanálisis de Lindholm en el que se comparaban los BB con el tratamiento antihipertensivo en general (BB contra todos los demás). Así, en el metaanálisis de Bradley et al⁶ se ha efectuado otra aproximación y se han comparado individualmente los BB con otras monoterapias antihipertensivas incluyendo el tratamiento con placebo. Y los resultados no difieren en demasía de lo publicado un año antes. En síntesis: los BB se demostraban significativamente superiores al placebo en la reducción de ictus y en la morbilidad cardiovascular global, pero no hubo diferencias significativas en incidencia de cardiopatía isquémica, mortalidad cardiovascular o total. El efecto preventivo sobre ictus era significativamente inferior al observado con antagonistas del calcio y BSRA, y también la reducción de eventos cardiovasculares era significativamente inferior a la de los antagonistas del calcio. Además, la frecuencia de discontinuación de tratamiento era superior en los pacientes tratados con BB en comparación con los que utilizaban diuréticos o BSRA. Parecería, por tanto, que se reproducían los malos resultados del primer metaanálisis, con lo que se pudo concluir que los BB eran inferiores a los otros antihipertensivos en su capacidad protectora en prevención primaria hubiera sido la causante de los resultados sorprendentes de dos estudios clásicos (estudios LIFE⁷ y ASCOT⁸) en los que los brazos comparadores (losartán en el primero y amlodipino en el segundo) habían aparecido claramente superiores al fármaco utilizado en el otro brazo, en ambos casos el atenolol; lo que los autores consideraban en sus conclusiones como superioridad de los nuevos fármacos es posible que en realidad fuera una inferioridad del brazo en el que se utilizaba el atenolol.

Como es lógico, todo este cúmulo de datos mueven a la reflexión. Y en esta reflexión deben ser considerados muchos y variados aspectos. En primer lugar no es extraño que ambos metaanálisis coincidan dado que los estudios incluidos son básicamente los mismos. Y aquí reside precisamente uno de los problemas principales:

la mayoría de estudios efectuados (y los analizados aquí), como bien señala Zanchetti⁹, se basan frecuentemente en una metodología muy usual hoy día como es la de incluir pacientes de riesgo elevado (habitualmente de edad más bien avanzada), lo que facilita la obtención de resultados significativos en morbilidad al incrementarse la incidencia de eventos. Esta ventaja impide al mismo tiempo analizar uno de los grupos potencialmente más respondedores a los BB: los pacientes jóvenes o de edades medias de la vida en los que no suele detectarse aún daño orgánico (y en los que la *British Society of Hypertension* recomendaba especialmente el uso de los BB antes de su propuesta actual). La medicina basada en la evidencia es muy útil siempre que no haya un sesgo de selección que haga que un subgrupo de pacientes esté poco representado en los estudios y que en ellos se extrapole la información que se obtiene de pacientes de características muy diferentes. De hecho, Williams señala acertadamente que hay una preocupante falta de información sobre los efectos de los fármacos antihipertensivos en este grupo de edad¹⁰. En este sentido, Lindholm et al¹¹ sostienen que no hay datos que apoyen el uso de BB en pacientes jóvenes, y arguyen como argumento en contra los datos sobre pacientes jóvenes del estudio ALPINE¹² en el que, de hecho, el tratamiento de base era una tiazida y no un BB, pues éste era añadido al primero ante la ausencia de respuesta. En cambio, evidencias más recientes indican más bien todo lo contrario: en un interesante metaanálisis¹³ que incluía 145.811 participantes, sus autores (Rhan y McAlister) dividieron los pacientes en viejos (≥ 60 años) y jóvenes (< 60 años); a su vez, como en el metaanálisis de Lindholm citado al principio, se efectuó un análisis diferenciado de los estudios comparativos entre BB y placebo, y entre BB y tratamiento activo (considerado globalmente). Y sus conclusiones son sorprendentes: en el estudio comparativo con placebo, los BB redujeron significativamente los eventos cardiovasculares (muerte, AVC o infarto de miocardio) en el grupo de jóvenes (-14%), pero en cambio no fue significativa dicha reducción en el grupo de viejos (-11%); en comparación con otros tratamientos activos, los BB demostraban un efecto similar entre los jóvenes (riesgo relativo [RR]: 0,97), pero era significativamente inferior en el grupo de viejos (RR: 1,06), inferioridad que era especialmente más marcada al considerar la incidencia de ictus (RR: 1,18).

Otro aspecto capital reside en el tipo de fármacos utilizados. Como siempre, al hablar de una familia terapéutica tenemos tendencia a extrapolar toda la información disponible sobre el conjunto de fármacos que forman el grupo. Y en concreto, en el metaanálisis de Bradley et al⁶ to-

dos los BB estudiados fueron de vieja generación (propranolol, atenolol, oxprenolol y metoprolol). Y vale la pena destacar que nuevos BB con propiedades vasodilatadoras (como, por ejemplo, carvedilol, delivanol o nebivolol) presentan propiedades bien diferenciadas de los BB clásicos¹⁴: no sólo no empeoran la resistencia insulínica, sino que la mejoran tanto en hipertensos como en pacientes diabéticos; y en estudios comparativos entre nuevos y viejos BB se ha podido confirmar su diferenciado e inverso efecto sobre el metabolismo de la glucosa (en síntesis: neutro o positivo con los nuevos, como en el caso del carvedilol¹⁵ o el nebivolol¹⁶, negativo con los viejos¹⁷). Y vale la pena recordar que es precisamente a estos efectos metabólicos negativos a los que en parte se atribuye el escaso efecto preventivo de los BB. Otras de las causas a las que habitualmente se atribuye la limitación de la protección vascular con los BB son los efectos hemodinámicos negativos: mientras que reducen la presión arterial (PA) a nivel braquial, producen una vasoconstricción arteriolar y comportan un escaso efecto sobre la PA central (a nivel aórtico), diferencia que ha sido citada como explicación (al menos parcial) del mejor comportamiento preventivo de la asociación perindopril/amlodipino frente a la de atenolol/bendroflumetiazida en el estudio CAFE¹⁸, subestudio del estudio ASCOT, que sorprendentemente confirmó el mejor comportamiento preventivo de la combinación de fármacos nuevos en comparación con los antiguos. Pues bien, los nuevos BB, dadas sus propiedades vasodilatadoras¹⁹, probablemente comportan una reducción de la PA sistólica aórtica, aunque estos datos deben confirmarse. De todas maneras, ninguno de estos nuevos productos ha sido analizado en estudios prospectivos de prevención primaria cardiovascular (aunque sí en prevención secundaria, concretamente en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, por cierto, con clara evidencia de su beneficio), por lo que desconocemos si la limitación preventiva de los BB cabe extenderla a estos nuevos productos. Y es difícil que estudios de estas características puedan hacerse en el futuro por problemas éticos, logísticos, metodológicos y presupuestarios. Y en ausencia de estos datos definitivos, sólo nos cabe especular en base a las evidencias disponibles. ¿Qué podemos concluir? En primer lugar, que los BB no deberían ser fármacos de primera elección en el tratamiento de la HTA no complicada en los sujetos de edad avanzada. Pero quizás sí lo podrían ser en pacientes jóvenes o en la edad media de la vida. Pero también es evidente que en ambos grupos de edad los BB aportan algunos beneficios singulares que los pueden hacer de elección en casos específicos: pueden ser de gran utilidad en pacientes an-

siosos, hiperadrenérgicos o con migraña o ciertas arritmias. En esta misma línea se establecen las recomendaciones de las muy recientes guías de tratamiento de la Sociedad Europea de Cardiología y de Hipertensión²⁰: ellos se distancian de la contundencia de la guía británica y no excluyen a los BB de la primera línea de tratamiento, aunque sí acotan su uso a una serie de condiciones muy específicas. Éstas, en concreto, son los casos de angina, infarto de miocardio previo, insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular, glaucoma o embarazo. Hay que considerar y enfatizar además que los BB clásicos no son la mejor opción preventiva en aquellos pacientes con alteraciones metabólicas (ya sea síndrome metabólico en su conjunto o la presencia de sus diversos componentes); es más, su uso debe desaconsejarse sobre todo si se administraran conjuntamente con diuréticos dada la potenciación de los efectos metabólicos negativos²¹. En parte por ello, los nuevos BB antes mencionados con efectos específicos claramente más aceptables desde el punto de acciones hemodinámicas o metabólicas pueden ser deseables a la hora de seleccionar un fármaco de este grupo. Y dado que el uso de BB es globalmente positivo en prevención vascular, su utilización estará justificada en casos de indicación por razones ya expuestas. Evidentemente, en prevención secundaria (como el postinfarto y la insuficiencia cardíaca con algunos BB específicos) continúa siendo una clara indicación el uso de este grupo farmacológico.

Bibliografía

1. Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: it is a wise choice? *Lancet*. 2004;364:1684-9.
2. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? *Lancet*. 2005;366:1545-53.
3. Collins R, MacMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risks of stroke and of coronary heart disease. *Brit Med Bull*. 1994;50:272-98.
4. Beevers DG. The end of beta blockers for uncomplicated hypertension? *Lancet*. 2005;366:1510-2.
5. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Hypertension: management of Hypertension in adults in primary care: partial update. London: Royal College of Physicians; 2006.
6. Bradley HA, Wiysonge CS, Volmink JA, Mayosi BM, Opie LH. How strong is the evidence for use of beta-blockers as first-line therapy for hypertension? Systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2006;24:2131-41.
7. 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. *Lancet*. 2002;359:995-1003.
8. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al.; for the ASCOT Investigators. 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. *Lancet*. 2005;366:895-906.
9. Zanchetti A. Evidence-based medicine in hypertension: what type of evidence? *J Hypertens*. 2005;23:1113-20.
10. Williams B. Evolution of hypertensive disease: a revolution in guidelines. *Lancet*. 2006;368:6-8.
11. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Beta Blockers in primary hypertension: do age and type of beta-blocker matter? *J Hypertens*. 2006;24:2143-5.
12. Lindholm LH, Persson M, Alaupovic P, Carlberg B, Svensson A, Samuelsson O. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE study). *J Hypertens*. 2003;21:1563-74.
13. Khan N, McAlister FA. Re-examining the efficacy of β -blockers for the treatment of hypertension: a meta-analysis. *CMAJ*. 2006;174:737-42.
14. Sarafidis PA, Bakris GL. Metabolic effects of β -blockers: importance of dissociating newer from conventional agents. *J Hypertens*. 2007;25:249-53.
15. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, McGill JB, Messerli FH, Phillips RA, et al. 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. Poirier L, Cleroux J, Nadeau A, Lacourciere Y. Effects of nebivolol and atenolol on insulin sensitivity and haemodynamics in hypertensive patients. *J Hypertens*. 2001;19:1429-35.
17. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet*. 2007;369:201-7.
18. The CAFE investigators: differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes. Principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation*. 2006;113:1213-25.
19. Kalinowski L, Dobrucki LW, Szczepanska-Konkel M, Janowski M, Martyniec L, Angielski S, et al. Third-generation beta-blockers stimulate nitric oxide release from endothelial cells through ATP efflux: a novel mechanism for antihypertensive action. *Circulation*. 2003;107:2747-52.
20. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens*. 2007;25:1105-87.
21. Mason JM, Dickinson HO, Nicolson DJ, Campbell F, Ford GA, Williams B. The diabetogenic potential of thiazide-type diuretic and beta-blocker combinations in patients with hypertension. *J Hypertens*. 2005;23:1777-81.