

## CONTROVERSIA: $\beta$ -BLOQUEANTES EN LA HTA ESENCIAL NO COMPLICADA

Las tiazidas y los bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos (BBQ) fueron los primeros fármacos en demostrar eficacia para reducir la morbimortalidad de la HTA. Sin embargo, ya desde el principio había datos que sugerían que el diurético era superior al BBQ, sobre todo para reducir ictus. En un metanálisis<sup>1</sup>, los BBQ lograban reducir la tasa de ictus e insuficiencia cardíaca (IC), pero menos que las tiazidas a dosis bajas, las cuales también reducían los eventos coronarios y la mortalidad. En los últimos años también han surgido evidencias que cuestionan el papel de los BBQ en el tratamiento de la HTA:

El ensayo LIFE<sup>2</sup> comparó atenolol frente a losartán en 9.000 pacientes (55-80 años) con HTA e hipertrofia ventricular izquierda (HVI). En ambos grupos se podía asociar hidroclorotiazida y/u otro antihipertensivo diferente a los BBQ o inhibidores del sistema renina angiotensina (SRA). A los 5 años, la variable principal (ictus+IAM+ muerte cardiovascular) era un 13% menor en el grupo con losartán, en términos relativos. Sin embargo, la presencia de HVI hacía que esta población no fuese representativa de la población hipertensa general.

En el ASCOT-BPLA<sup>3</sup>, 19.257 sujetos (40-79 años) con HTA y al menos 3 factores de riesgo cardiovascular fueron tratados con atenolol ( $\pm$ tiazida) o amlodipino ( $\pm$ perindopril). El ensayo fue interrumpido al comprobarse que la mortalidad total, la incidencia de ictus y la de acontecimientos coronarios eran menores (en un 11%, 23% y 13%, respectivamente) en el grupo con amlodipino. Pero había motivos para la controversia: era un ensayo abierto; se interrumpió pese a que la variable principal (muerte cardiovascular+IAM no letal) era similar en ambos grupos, y las diferencias absolutas en las variables secundarias eran pequeñas (1%) y se podían deber a que las cifras tensionales eran más altas en el grupo con atenolol, en el que la dosis de tiazida de rescate era demasiado baja.

### Metanálisis

Se han publicado 5 metanálisis (ver tabla). Los BBQ evitan un 16-22% de los ictus vistos con placebo, pero son menos eficaces en este aspecto que los antagonistas de los canales de calcio (ACAs) e inhibidores SRA. En cuanto a la incidencia de infarto (IAM), serían similares a los demás antihipertensivos, igual que para la mortalidad cardiovascular (con la posible excepción de los ACAs), aunque en un estudio, la mortalidad de cualquier causa sí resultó mayor con atenolol que con otras opciones (1,13; 1,02-1,25)<sup>4</sup>.

**Tabla: meta-análisis de ensayos de BBQ en HTA**  
(los valores son los límites del IC95%)

|                   | metanálisis                | EC (n) | mortalidad cardiovascular | IAM | ictus                                 |
|-------------------|----------------------------|--------|---------------------------|-----|---------------------------------------|
| vs otros antiHTA* | Carlberg 2004 <sup>4</sup> | 5      | ns                        | ns  | 1,12-1,50                             |
|                   | Lindholm 2005 <sup>6</sup> | 13     |                           |     | 1,04-1,30                             |
|                   | Khan 2006 <sup>7</sup>     | 12     |                           |     | 1,07-1,30 (>60 años)<br>ns (<60 años) |
| vs diuréticos     | Cochrane 2007 <sup>8</sup> | 4      | ns                        | ns  | ns                                    |
| vs ACA            | BPLTTC 2003 <sup>9</sup>   | 9      | ns                        | ns  | 1,00-1,16                             |
|                   | Cochrane 2007              | 4      | 1,00-1,14                 |     | 1,11-1,40                             |
| IECA/ARA2         | BPLTTC 2003                | 9      | ns                        | ns  | 0,85-1,00                             |
|                   | Cochrane 2007              | 3      |                           |     | 1,11-1,53                             |

Adaptada de Bangalore 2007<sup>5</sup>

\*tiazidas, ACA, IECA, ARA2. ns: no significativo.

El metanálisis de Khan sugiere que los BBQ serían peores que otros antihipertensivos en mayores de 60 años, pero no a edades más tempranas<sup>7</sup>. Este hallazgo parece razonable, ya que la HTA en jóvenes cursa con un tono simpático más elevado, mientras que en mayores predominan los cambios estructurales en los vasos sanguíneos.

¿Cómo explicar la divergencia entre estos nuevos datos y la opinión tan favorable que se tenía antes de los BBQ en la HTA? La razón estriba en que los ensayos realizados con BBQ aceptaban la asociación de una tiazida (hasta el 70% de los sujetos aleatorizados a BBQ acababan recibiendo un diurético) y buena parte de la eficacia atribuida a los BBQ se debía en realidad al diurético<sup>5</sup>. Así, en el metanálisis de Lindholm, la NNH para ictus (sujetos a los que hay que tratar 1 año con BBQ para ver un episodio de ictus más que con otros antihipertensivos) es de 2.500 para todos los ensayos con BBQ, pero baja a 909 si se omiten los brazos en los que se asocia tiazida, y a sólo 625 si nos limitamos a los datos en sujetos de edad avanzada.

### **¿Por qué son menos eficaces que otros antihipertensivos?**

Los BBQ bajan la tensión, pero menos que otros antihipertensivos: sólo un 33% de los sujetos logran controlar la HTA con BBQ, frente al 66% con tiazidas<sup>10</sup>. Por otro lado, los BBQ reducen la tensión arterial periférica en mayor grado que la aórtica central, siendo ésta la que predice mejor el riesgo cardiovascular (efecto *pseudoantihipertensivo*). Además, el atenolol es inferior a otros antihipertensivos para inducir la regresión de la HVI y para mejorar la función endotelial. Otra posible causa es que con BBQ hay un 80% más de abandonos del tratamiento que con diuréticos (NNH 16) y un 40% más que con IECAs (NNH 18), no habiendo diferencias con ACAs<sup>8</sup>.

### **Riesgo de diabetes de novo**

La aparición de diabetes durante el tratamiento es más frecuente con BBQ o tiazidas que con otros antihipertensivos. Con BBQ, el riesgo crece con la edad y la duración del tratamiento<sup>12</sup>. La causa podría radicar en un aumento de la resistencia a la insulina, secundario, en parte, a que reducen la actividad metabólica en un 10%, lo que eleva el peso (media de 1,2 kg). Se discute si esta diabetes 'medicamentosa' conlleva igual riesgo que la espontánea, pero se aconseja prudencia a la hora de pautar BBQ o tiazidas si hay alto riesgo de desarrollar diabetes (mayores de 60 años, sobrepeso, intolerancia oral a la glucosa, síndrome metabólico).

### **¿Controversia sobre los BBQ en la HTA... o sobre el atenolol?**

La mayoría de los ensayos incluidos en los metanálisis eran con atenolol, un BBQ cardiosselectivo y no vasodilatador, al igual que metoprolol. No sabemos si las dudas sobre su balance beneficio/riesgo son extrapolables a los BBQ con efectos vasodilatadores (labetalol, carvedilol, nebivolol). La acción vasodilatadora de éstos podría mejorar los resultados de ictus y hay datos de que no conllevan riesgo de diabetes: en el ensayo GEMINI, el metoprolol indujo un aumento de la HbA1c, mientras que el carvedilol no sólo no la elevó, sino que mejoró la resistencia a la insulina<sup>13</sup>.

## ¿Adiós a los BBQ en la HTA no complicada? Prosigue la controversia...

Algunos autores opinan que la relación beneficio/riesgo de los BBQ se ha tornado inaceptable para el tratamiento de la HTA no complicada. Sin embargo, otros discrepan, opinando que los datos en jóvenes siguen siendo favorables, como demuestra el metanálisis de Khan<sup>7</sup>.

Estas diferencias de opinión se han trasladado a las versiones más recientes de las guías clínicas. Así, la agencia NICE se inclina por desaconsejar el uso de BBQ, limitándolos a aquellos sujetos jóvenes que tengan evidencia de hiperactividad simpática, intolerancia a IECAs o embarazo, recomendando además que se asocien si es preciso a un ACA, en vez de a un diurético. Sin embargo, NICE añade que no es necesario sustituir los BBQ en aquellos sujetos que ya los reciben y que estén bien controlados<sup>14</sup>.

Por el contrario, la nueva guía europea de HTA opta por seguir considerando a los BBQ como alternativas de primera línea, incluso si hay historia de ictus, recomendándolos explícitamente en caso de IC, IAM, angina o FA permanente, y como opción en el embarazo. Sin embargo, previene contra su uso en sujetos con síndrome metabólico, obesidad abdominal, intolerancia a la glucosa o glucemia en el rango alto de la normalidad y advierte del riesgo que implica su asociación con tiazidas, si bien considera todas éstas como contraindicaciones relativas<sup>15</sup>.

## Conclusión

Mientras prosigue la controversia, parece prudente evitar los BBQ salvo que estén indicados por algún motivo distinto a la HTA, sobre todo en edades avanzadas y en sujetos con otros factores de riesgo para desarrollar diabetes. Cuando deban asociarse con otro antihipertensivo, será preferible no elegir una tiazida.

Debe quedar claro que la magnitud de los problemas descritos no altera el balance beneficio/riesgo de los BBQ en aquellas situaciones en las que su empleo se basa en una evidencia sólida: insuficiencia cardiaca y postinfarto, sin ningún límite de edad.

**Francisco Campoamor Landín.** *Farmacólogo clínico, Hospital Universitari Son Dureta*

## BIBLIOGRAFÍA

1. Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 1997;277:739-45.
2. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, 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.
3. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, 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. *Lancet* 2005;366:895-906.
4. Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: Is it a wise choice? *Lancet* 2004;364:1684-9.
5. Bangalore S, Messerli FH, Kostis JB, Pepine CJ. Cardiovascular protection using beta-blockers. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:563-72.
6. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta-blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005;366:1545-53.

7. Khan N, McAlister FA. Re-examining the evidence of  $\beta$ -blockers for the treatment of hypertension: a meta-analysis. *CMAJ* 2006;174:1737-42.
8. Wiysonge CS, Bradley H, Mayosi BM, et al. Beta-blockers for hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1. Art. No.: CD002003. DOI: 10.1002/14651858.CD002003.pub2.
9. Turnbull F, for the Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration (BPLTTC). Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003;362:1527-35.
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. Messerli FH, Bangalore S, Julius S. Risk/benefit assessment of  $\beta$ -blockers and diuretics precludes their use for first-line therapy in hypertension. *Circulation* 2008;117:2706-15.
12. Bangalore S, Parkar S, Grossman E, Messerli FH. A meta-analysis of 94,492 patients with hypertension treated with beta blockers to determine the risk of new-onset diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2007;100:1254-62.
13. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, 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.
14. The National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Hypertension: management of adults in primary care: pharmacological update of NICE Clinical Guideline nr.18. June 2006. *Accesible en:* [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)
15. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al, for the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC). 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *European Heart Journal* 2007;28:1462-536.