

# Nota Farmacológica:

## Reconsideración de los beta bloqueantes en la hipertensión arterial

Tesolin P, Botargues M. Nota farmacológica: Reconsideración de los beta bloqueantes en la hipertensión arterial. Evid. act. práct. ambul. 2005;8:147-148.

### INTRODUCCION

Los beta bloqueantes son ampliamente usados en atención primaria para el tratamiento de varias entidades, siendo la más frecuente sin duda la hipertensión arterial. Existen diferentes tipos de beta bloqueantes, que en general se acepta que comparten la eficacia y el mismo mecanismo de acción, aunque pueden diferir en su capacidad de producir efectos adversos.

Se ha demostrado claramente que el tratamiento con beta bloqueantes en prevención secundaria cardiovascular conlleva a un aumento de la supervivencia<sup>1</sup>; a partir de esta observación se ha generado el siguiente cuestionamiento: ¿Tienen los betabloqueantes el mismo beneficio cardioprotector en pacientes con hipertensión arterial sin evidencia de enfermedad coronaria?<sup>2</sup>

### Breve resumen de la Evidencia

Se han realizado diversos estudios diseñados específicamente para contestar esta pregunta en pacientes con hipertensión en diferentes estadios.

El MRC Medical Research Council Working Party<sup>3</sup>, estudio aleatorizado simple ciego realizado en 17355 pacientes de entre 35 y 64 años de edad, comparó el propranolol, la bendrofluazida (una tiazida) o placebo, tomando como puntos finales eventos cardiovasculares. Los resultados fueron una disminución de la tasa de accidentes cerebrovasculares (ACV) frente al placebo (1,4 y 2,6 cada 1000 pacientes/año), y de eventos coronarios (5,2 y 5,5 cada 1000 pacientes/año) para el atenolol y la bendrofluazida respectivamente. Sin embargo no hubo diferencias en la mortalidad por todas las causas entre los tres grupos.

Otro estudio del mismo grupo de investigadores<sup>4</sup> realizado en 4396 pacientes ancianos de entre 65 y 74 años hipertensos leves a moderados, comparó atenolol, hidroclorotiazida 25 o 50 mg más amiloride 2,5 o 5 mg o placebo. Con un seguimiento aproximadamente de 6 años se observaron los siguientes resultados: en los grupos de tratamiento activo, además de una mayor reducción de la tensión arterial (TA) que en el grupo placebo, hubo una reducción de un 25 % en la tasa de ACV (IC 95% 3 a 42%; p=0,04), un 17% de reducción de la tasa muerte por todas las causas (IC95% 2 a 29%; p=0,04), aunque no se demostró una reducción significativa en la tasa de eventos coronarios. Analizados en forma separada los diuréticos redujeron un 31% los ACV (IC95% 3 a 51%; p=0,04), 35% los eventos cardiovasculares (IC95% 17 a 49%; p=0,0005) y un 44% (IC95% 21 a 60%; p=0,0009) los eventos coronarios. Los beta bloqueantes, en cambio, solamente redujeron la incidencia de ACV en el subgrupo de no fumadores, pero no mostraron una reducción de eventos coronarios ni de todos los eventos cardiovasculares en su conjunto.

En el estudio CAPP (Captopril Prevention Project)<sup>5</sup> 10985 pacientes de entre 25 y 65 años de edad con TA diastólica >100 mmHg, fueron aleatorizados a captopril o terapia convencional (betabloqueantes y o diurético). Los resultados a evaluar fueron: infarto fatal y no fatal, ACV, y muerte de origen cardiovascular. En este estudio no hubo diferencias significativas en eventos cardiovasculares entre grupos, el grupo captopril presentó un incremento leve de la incidencia de ACV fatal. Sin embargo en un análisis posterior<sup>6</sup>, se observó que el subgrupo de pacientes diabéticos con captopril presentó una reducción de riesgo relativo de eventos cardiovasculares cercana al 40% (p=0,018). La regresión de la hipertrofia ventricular izquierda fue dos veces mayor en el grupo captopril comparada con atenolol, este beneficio fue mayor en el subgrupo de pacientes diabéticos.

Si bien es valioso que un estudio se proponga comparar los resultados de una droga antihipertensiva con otra y valorar los resultados a largo plazo se le ha criticado que la comparación se realice con un beta bloqueante, droga con la que ya había algunas dudas acerca de la eficacia asociada a eventos.

Con el afán de intentar explicar el efecto cardioprotector de los betabloqueantes se realizó una revisión sistemática<sup>7</sup> en el 2004 (comentada en Evidencia Vol 8 número 3), en la que se incluyeron cuatro estudios que compararon atenolol con placebo o ningún tratamiento y cinco en los que se comparó al atenolol con otros fármacos antihipertensivos. Pese a las diferencias significativas registradas en el descenso de la presión arterial, no se observaron diferencias en los puntos finales entre el uso de atenolol y placebo en 4 estudios (6825 pacientes con un seguimiento promedio de 4,6 años): mortalidad total (RR 1,01; IC95% 0,89 a 1,15), y mortalidad cardiovascular (RR 0,99; IC95% 0,83 a 1,19). El riesgo de ACV presentó una tendencia protectora en el grupo que recibió atenolol vs. placebo (RR 0,85; IC95% 0,72 a 1,01), aunque no significativa.

Al comparar atenolol con otros fármacos antihipertensivos, no se registraron diferencias importantes entre los distintos grupos de tratamiento en relación con la tensión arterial. Este meta análisis muestra una mayor mortalidad con el tratamiento con atenolol en comparación con otros antihipertensivos: en 5 estudios que incluyeron a 17671 pacientes con un seguimiento de hasta 4,6 años se observó un RR de 1,13 (IC95% 1,02 a 1,25). Asimismo, la mortalidad cardiovascular tendía a ser mayor con el tratamiento con atenolol (RR 1,16; IC95% 1 a 1,34, p=NS) y el riesgo de ACV fue mayor en el grupo que recibió este fármaco (RR 1,3; IC95% 1,2 a 1,5) en comparación con otros fármacos antihipertensivos.

La mayoría de los eventos provenían del estudio LIFE (Losartan intervention For Endpoint reduction in hypertension)<sup>8</sup>. Este estudio evaluó beneficios cardiovasculares de 9193 pacientes de entre 55 y 80 años de edad, hipertensos de alto riesgo, con hipertrofia de ventrículo izquierdo, comparando la eficacia de losartan y atenolol en muerte cardiovascular, infartos y ACV. En este estudio el losartan se asoció a una reducción de la incidencia del resultado final primario compuesto (muerte, infarto de miocardio o ACV): 11% vs 13%; RR 0,87 (IC95% 0,77 a 0,98); y una reducción de la tasa de ACV fatal y no fatal 5% vs 7%; RR 0,75 (IC95% 0,63 a 0,89). Este estudio aportó la mitad de los eventos analizados en el metanálisis; los pacientes presentaban hipertensión severa, no sorprende entonces que los bloqueantes de la angiotensina II presenten mayores beneficios que los beta bloqueantes, y probablemente este beneficio sea generado por la mayor regresión de la hipertrofia ventricular de estas drogas.

El ASCOT<sup>9</sup>, estudio multicéntrico aleatorizado publicado recientemente (ver este número de Evidencia para mayor detalle), con 19257 pacientes de entre 40 y 79 años de edad con hipertensión y al menos otro factor de riesgo cardiovascular; comparó las ramas amlodipina 5-10 mg +/- perindopril 4-8 mg con atenolol 50-100 mg +/- bendrofluometiazida 1,25-2,5mg. El resultado final fue IAM fatal y no fatal y eventos coronarios (angina inestable o silente).

Este estudio fue finalizado en forma prematura a los 5,5 años de seguimiento debido a que en el grupo amlodipina presentó una reducción de riesgo: para ACV fatal y no fatal RR 0,77 (IC95% 0,66 a 0,89; p=0,0003), eventos cardiovasculares totales RR 0,84 (IC95% 0,78 a 0,90, p<0,0001), muerte por todas las causas HR 0,89 (IC 95% 0,81-0,99, p=0,025) y para IAM fatal y no fatal RR 0,90 (IC95% 0,79 a 1,02; p=0,1052). La incidencia de desarrollo de diabetes fue también menor en el grupo amlodipina +/- perindopril RR 0,70 (IC95% 0,63 a 0,78; p<0,0001). En la tabla se puede observar un resumen de los principales artículos.

**Tabla.** Principales estudios y revisión sistemática que evaluaron beta bloqueantes en pacientes hipertensos

Estudio - n	Población	ACV	Eventos Cardiovasculares	Muerte por todas las causas
MRC (1985) : Propranolol + bendrofluoracida vs placebo	17355 pac. de 35 a 64 años	1,4 vs 2,6# p<0,01	6,7 vs 8,2 # p<0,05	5,2 y 5,5 #
MRC (1992)Atenolol + (tiazida+amilorida) vs placebo	4396 pac. de 65 a 74 años	Reducción de riesgo 25% p=0,04	Diferencia no significativa	Reducción de riesgo 17%; p=0,03
Subgrupo tiazida vs placebo		Reducción de riesgo 31% p=0,04	Reducción de riesgo 35% p=0,0005	Reducción de riesgo 44% p=0,0009
CAPPPCaptopril vs bloqueantes beta y o diuréticos	10985 pac. de 25 a 65 años	Incremento de la incidencia con grupo captopril	Diferencia no significativa	Diferencia no significativa
Metanálisis: - Atenolol vs. placebo - Atenolol vs. otras drogas	6825 pac. 17671 pac.	RR 0,85 p=NS RR1,3 P<0,05	RR0,89 p=NS RR 1,16 p=NS	RR 0,99 p=NS RR:1,13 p<0,05
LIFE Losartan - atenolol	9193 pac. de 55 a 80 años con HVI ##	RR: 0,75 p<0,05	Resultado combinado (Muerte cardiovasc; ACV; IAM) RR 0,87 p<0,05	
ASCOT	Ver datos en el presente número de Evidencia			

# cada 1000 personas/año de seguimiento

## Hipertrofia ventricular izquierda

### Conclusiones

Si bien no está dicha la última palabra, esta información que proviene de más de 20 años de investigación e incluye nuevos estudios (ver resumen y comentario sobre el ASCOT en esta misma edición de Evidencia) deja claro que los beta bloqueantes nos son drogas de primera línea como monoterapia de la hipertensión en pacientes ancianos. También plantean dudas acerca del uso de las mismas como primera línea en pacientes no ancianos sin eventos cardiovasculares. Deberíamos orientarnos entonces, al uso de beta bloqueantes en hipertensos que a su vez tienen otra condición o patología que se beneficia con su utilización. Tal es el

caso de algunas arritmias, palpitaciones, hipertiroidismo y profilaxis de la migraña, entendiendo que en cuanto a la utilización como monoterapia para la hipertensión, la evidencia no parece demostrar que los beneficios superan los riesgos en comparación con a la asociación de betabloqueantes y otras drogas combinadas que sí mostraron beneficios. No se discute aquí ni es cuestionada su utilización en asociación con diuréticos y otras drogas antihipertensivas cuando no se logra el control con una sola droga ni su utilización en prevención secundaria de eventos coronarios, indicaciones ampliamente aceptadas.

**Pablo Tesolin, Marcela Botargues** [ Unidad de Medicina Familiar y Preventiva. Hospital Italiano de Buenos Aires. ]

### Referencias

1. Freemantl N, Cieland J, et al. Systematic Review and metaregression analysis. BMJ 199; 318:1730.
2. Kaplan M, Burton D. Are Beta Blockers Cardioprotective in Hypertension? Up To Date 13.2 2005
3. Medical Research Council Trial BMJ ( Res edit) 1985 Jul 13; 291(6488): 97-104.
4. Medical Research Council Trial BMJ 1992 Feb 15;304 (6824):405-12.
5. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project- HanssonL; Lindholm LH.Lancet 1999 Feb 20;353(9153):611-6.
6. Reduced cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive diabetic patients, on first-line therapy with ACE, a subanalysis of the Captopril Prevention Project- Nikansen, Hedner. Diabetes care 2001 Dec ;24(12): 2091-6.
7. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? Carlberg B, Samuelsson O.Lancet 2004;364:1684-89.
8. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan intervention For Endpoint reduction in hypertension Study (LIFE):Dahlof B; Devereux RB- Lancet 2002 Mar 23;359(9311):995-1003.
9. 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 randomized controlled trial The lancet September 4, 2005 DOI:10.1016/S0140-6736(05)67185-1

## INFO - EVIDENCIA

### ¿Qué es Evidencia, Actualización en la Práctica Ambulatoria?

Una publicación independiente editada cada dos meses desde 1997 por la Fundación MF, Organización sin fines de lucro dedicada promover el desarrollo de la medicina familiar y la atención primaria de la salud.

### ¿Cuál es el objetivo de Evidencia?

Contribuir a la educación continua y a la actualización de los profesionales de la salud de la región en el área de la atención ambulatoria.

### ¿Contenidos de Evidencia

- Información independiente, actualizada y resumida en forma sencilla y en castellano sobre temas relevantes de la atención ambulatoria.
- Artículos seleccionados por su calidad y relevancia clínica, resumidos y comentados críticamente por destacados profesionales del área.
- Revisiones sobre temas clínicos, epidemiológicos, sanitarios o humanísticos, de importancia para la práctica ambulatoria.
- Notas farmacológicas para la actualización rápida de temas de terapéutica clínica.
- Discusión de casos clínicos con herramientas de Medicina Basada en la Evidencia.
- Glosario de términos de epidemiología y medicina basada en la evidencia.

### ¿Cómo es posible acceder a Evidencia?

Por suscripción a la edición en papel, o bien por Internet, en nuestro sitio:

<http://www.evidencia.org>