

BETA BLOQUEANTES EN LA HIPERTENSION ARTERIAL ¿DERRUMBE DE UN HITO?

Dr. LUCIANO E. PEREIRA R.
Simposio internacional de
Hipertensión Arterial
Ciudad del Este, 28 de marzo de
2.009

INTRODUCCION

- Un cuarto de la población mundial presenta hipertensión arterial (mil millones de personas).
- Los BB se conocen desde fines de los años cincuenta, aunque fueron utilizados clínicamente a principios de los setenta (Propranolol: Black y Prichard, 1973).
- Utilizados por más de tres décadas, surgieron sin embargo en los últimos años datos derivados de importantes trabajos que ponen en tela de juicio su utilidad en la hipertensión arterial.
- Todo parecía ir bien hasta que Messerli nos dijo que **ningún trabajo demostró disminución de la mortalidad con su uso**. Messerli F, 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.
- Luego, los ingleses en su guía del 2004 (ABCD) advertían diciendo que "nuevos trials han reportado un **incremento de diabetes en pacientes** tratados con B y D, comparados con A y C, y aconsejaban precaución al usar B y D en pacientes con historia familiar de diabetes, intolerancia a la glucosa, obesidad, o procedentes del sudeste asiático o afrocaribeños.

Williams B, Poulter NR, Brown MJ, et al. British Hypertension Society guidelines for hypertension management 2004 (BHS-IV): summary. BMJ 2004;328:634-40.

- Aún con este reporte, la **Sociedad Europea de Hipertensión**, en el 2007, sentenció: "Los BB aún pueden considerarse una opción en estrategias iniciales y posteriores de tratamiento antihipertensivo.
- Pero –segúan- "dado que favorecen un aumento de peso, tener efectos adversos sobre el metabolismo lipídico y un aumento (en comparación con otros fármacos) de la incidencia de aparición de nuevos casos de diabetes, **no deben ser preferidos en hipertensos con varios factores de riesgo metabólico**, incluyendo el síndrome metabólico".

Selección del fármaco

Daño subclínico de órgano	Hipertrofia de VI	—	IECA, AC, BRA
	Aterosclerosis asintomática	—	AC, IECA
	Microalbuminuria	—	IECA, BRA
	Disfunción renal	—	IECA, BRA
Eventos clínicos	ACV previo	—	Cualquier antihipertensivo
	Infarto de miocardio previo	—	BB, IECA, BRA
	Angina de pecho	—	BB, AC
	Insuficiencia cardíaca	—	Diuréticos, BB, IECA, BRA, agentes antialdosterona
	FA recurrente	—	BRA, IECA
	FA permanente	—	BB, AC no dihidropiridina
	Insuficiencia renal/proteinuria	—	IECA, BRA, diuréticos del asa
	Vasculopatía periférica	—	AC
Situaciones especiales	Síndrome metabólico	—	IECA, BRA, AC
	Diabetes mellitus	—	IECA, BRA
	Hipertensión sistólica aislada (ancianos)	—	Diuréticos, AC
	Embarazo	—	AC, metildopa, BB

Figura 2. Selección del fármaco. VI: ventrículo izquierdo; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina; BRA: bloqueante de los receptores de angiotensina; BB: beta-bloqueante; AC: antagonista cálcico; FA: fibrilación auricular.

Guía Europea de HTA

- De nuevo, Bangalore, Messerli et al en JACC 2007: listan los **efectos secundarios de los BB**: a) precipitación de diabetes; 2) poco efecto sobre regresión de hipertrofia ventricular izquierda; 3) fallo en mejorar la disfunción endotelial; 4) aumento de peso; y 5) disminución de la resistencia al ejercicio.

Bangalore S, Messerli FH, Kostis JB, Pepine CJ. Cardiovascular protection using beta-blockers: a critical review of the evidence. J Am Coll Cardiol 2007;50:563-72.

UNA EXPLICACION DE SU USO?

- Los BB se usan están entre las drogas más usadas en el mundo. En los EE.UU. se encuentran entre las 50 drogas más usadas: **\$2.81 mil millones en ventas.**

CUESTIONAMIENTOS

- Grandes estudios y metanálisis han sugerido que los pacientes con HTA no complicada pueden estar en riesgo de ACV sin ningún beneficio en los criterios de valoración de todas las causas de mortalidad y morbilidad cardiovascular.

Meta-analysis of trials comparing beta blockers with other antihypertensives

Outcome	Relative risk with beta blockers	95% CI
Stroke	1.16	1.04–1.30
MI	1.02	0.93–1.12
All-cause mortality	1.03	0.99–1.08

Lindholm LH, et al. *Lancet* 2005; available at:
<http://www.lancet.com>.

Nonatenolol beta blockers vs other antihypertensives

Outcome	Relative risk with beta blockers	95% CI
Stroke	1.20	0.30–4.71
MI	0.86	0.67–1.11
All-cause mortality	0.89	0.70–1.12

Lindholm LH, et al. *Lancet* 2005; available at:
<http://www.lancet.com>.

Atenolol vs other antihypertensives

Outcome	Relative risk with atenolol	95% CI
Stroke	1.26	1.15–1.38
MI	1.05	0.91–1.21
All-cause mortality	1.08	1.02–1.14

Lindholm LH, et al. *Lancet* 2005; available at:
<http://www.lancet.com>.

Combination of beta blockers plus diuretics vs other antihypertensives

Outcome	Relative risk with beta blockers	95% CI
Stroke	1.09	0.98–1.21
MI	1.00	0.81–1.22
All-cause mortality	0.97	0.89–1.05

Lindholm LH, et al. *Lancet* 2005; available at:
<http://www.lancet.com>.

Meta-Analysis	Parameter	No. of Trials	Mortality	Myocardial Infarction	Stroke
Cochrane (2007)	Overall	4	0.99 (0.88-1.11)	0.93 (0.81-1.07)	0.80 (0.66-0.96)
Bradley et al. (2006)	Overall	4	0.99 (0.88-1.11)	0.93 (0.81-1.07)	0.80 (0.66-0.96)
Khan et al. (2006)	Younger	2	0.94 (0.79-1.10)	0.85 (0.71-1.03)	0.84 (0.65-1.10)
Khan et al. (2006)	Elderly	5	0.91 (0.74-1.12)	0.98 (0.83-1.16)	0.78 (0.63-0.98)
Lindholm et al. (2005)	Overall	7	0.95 (0.86-1.04)	0.93 (0.83-1.05)	0.81 (0.71-0.93)
Carlberg et al. (2004)	Overall	4	1.01 (0.89-1.15)	0.99 (0.83-1.19)	0.85 (0.72-1.01)

Numbers represent hazard ratio (95% confidence interval).

Source: Cardiosource © 2008 American College of Cardiology

Bangalore S, Messerli FH, Kostis JB, Pepine CJ. Cardiovascular protection using beta-blockers: A critical review of the evidence. J Am Coll Cardiol

2007;50:563-72.

- Messerli et al en un metanálisis de 1998 demostraron que a pesar de la disminución de la presión arterial con los BB, estas drogas se mostraron ineficaces para prevenir enfermedad coronaria, eventos cardiovasculares y todas las causas de mortalidad (odds ratios 1.01, 0.98, y 1.05, respectivamente).
- Los resultados mostraron que los diuréticos fueron superiores a los BB respecto a todos los resultados (stroke fatal y no fatal, eventos cardiovasculares y todas las causas de mortalidad).

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.

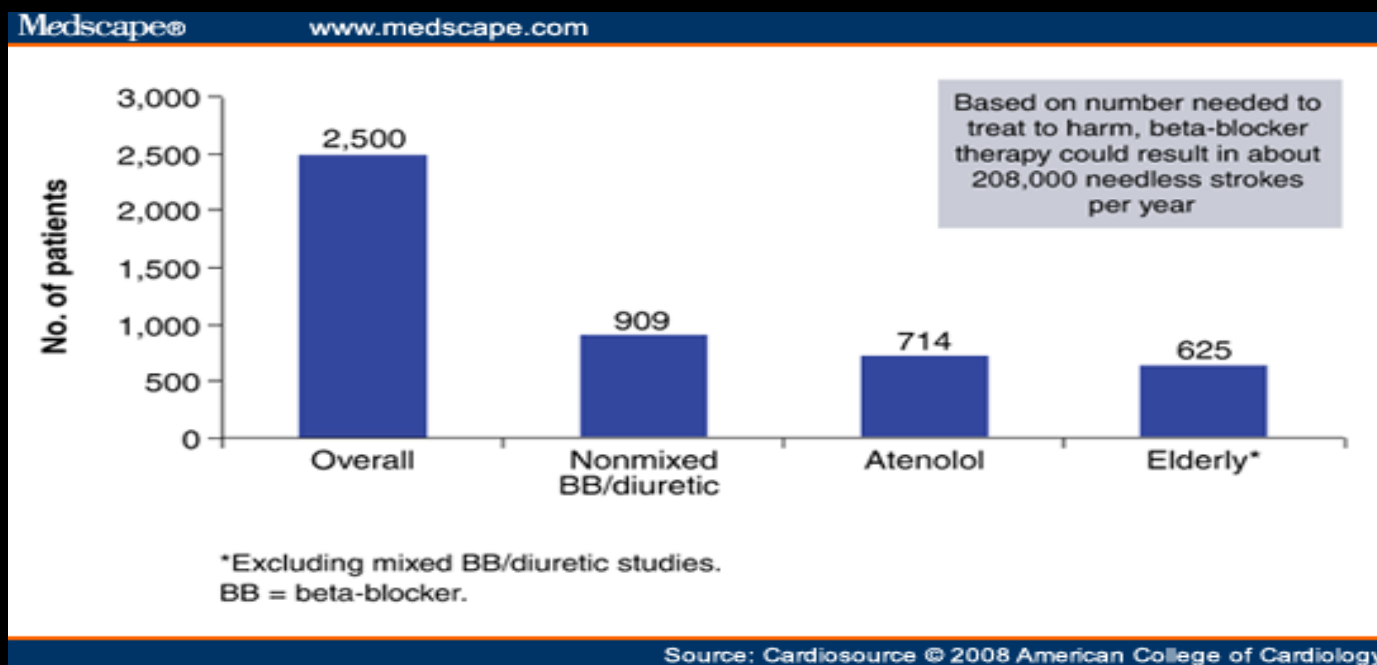
- Los más recientes datos incluyen un metanálisis de 13 ECR (n=105.951) comparando BB con otras drogas antihipertensivas.
- El RR de stroke fue 16% más alto para los BB (95% C.I) y no hubo diferencias en términos de IM.
- Comparados con placebo, el riesgo de stroke fue reducido al 19% para todos los BB (rango: 7-29%), pero tal reducción representó la mitad de reducción de riesgo esperada de otros estudios donde se evaluaron otros agentes, y – de nuevo- no hubo diferencias para IM o mortalidad.

Lindholm J.H, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. Lancet

2005;366:1545-53.

- Un análisis del 2006 comparó BB vs. placebo. Los BB redujeron el riesgo de stroke (RR 0.80; 95% CI 0.66-0.96) con una caída marginal de eventos CV (0.88), pero –otra vez- los BB no afectaron todas las causas de mortalidad (0.99), enfermedad coronaria (0.93), o mortalidad CV (0.93).
- Más aún, el efecto sobre el stroke fue menor que el de los IECAS y calcioantagonistas, y el efecto sobre los eventos CV fue menor que el de los calcioantagonistas.

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.



En USA hay 52 millones de hipertensos. Los BB podrían producir 208000 strokes innecesarios por año, comparados con otros agentes. NNH debe cotejarse con potenciales beneficios, pero los BB no demostraron ninguno en HTA, violando el principio de "primum non nocere".

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.

MAS CUESTIONAMIENTOS

- Los BB reducen la presión arterial comparados con placebo. Sin embargo, comparados con otros agentes, tal reducción es sub óptima.
- Los BB no sólo son menos eficaces en reducir la presión arterial periférica sino que **tienen menor efecto sobre la presión aórtica central**, comparados con IECAS, diuréticos y calcioantagonistas.
- A menudo los BB no son bien tolerados , y su aceptabilidad es baja.
- Todas las guías recomiendan bajar de peso y/o evitar medicaciones que causen aumento de peso, pero los BB, sin embargo, se asocian a **sistemático aumento de peso** (hasta 1.2 kg).
- **La resistencia al ejercicio** en personas sanas depende, en parte, de un apropiado funcionamiento del sistema nervioso simpático. Los BB, por antagonizar este efecto, pueden alterar la capacidad de ejercicio.
- Los BB de aparición más reciente, de efecto vasodilatador, como el carvedilol, pueden ser más efectivos , ya que no afectan adversamente la insulinoresistencia; sin embargo, **resultados a largo plazo no están disponibles**.

- “Los BB ya no son preferidos como una terapia inicial de rutina en la hipertensión arterial” (1)
- “El tiempo nos ha llevado a admitir que los BB ya no deben ser considerados apropiados como terapia de primera línea en el tratamiento de la hipertensión no complicada” (2)

1) British National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) and the British Hypertension Society (BHS).

2) Messerli, 2003, after JNC.

Los BB bloqueantes bajan la P.A. disminuyendo el gasto cardiaco.

Por qué entonces no disminuyen la mortalidad?

- La respuesta podría estar relacionada con el fenómeno de insulinoresistencia (30-40% de nuevos casos de diabetes con atenolol conforme a los trials)... y con la disfunción endotelial acompañante...
- ...que explicaría el aumento de incidencia de stroke.
- Pero...aún hay algo más...

Bangalore et al en su reciente reporte (JACC Vol 52, N° 18, 2008. October 28, 2008:1482-9) señalan:

- “No hay datos que demuestren que la reducción farmacológica de la frecuencia cardiaca en personas libres de enfermedad cardiovascular tenga efectos beneficiosos”. Y, más concretamente, que “la reducción de la FC sea beneficiosa para pacientes con hipertensión”.
- Por el contrario, los resultados de este análisis muestran que tal “reducción con BB se asocia con aumento del riesgo de eventos cardiovasculares”.

Explicación fisiopatológica

Los autores pretenden explicar sus hallazgos a través de dos teorías:

A) **El incremento de la presión central aórtica.** Esta depende de la reflexión de onda desde la periferia. En pacientes con FC baja, la onda reflejada alcanza la próxima onda en sístole, en lugar de la diástole, y por lo tanto puede aumentar la presión central aórtica.

B) **Aumento de la presión del pulso.** Como la presión arterial media es el producto de gasto cardíaco (frecuencia cardíaca x volumen sistólico) y la resistencia vascular periférica, una disminución de la frecuencia cardíaca con beta bloqueantes debería dar lugar a un mayor volumen sistólico, que sirve para mantener el gasto cardíaco. Un mayor volumen sistólico, a su vez, resulta en una presión sistólica aumentada y presión diastólica disminuida, elevando la presión del pulso.

- La presión del pulso ha sido identificada como **predictor independiente de eventos cardiovasculares en pacientes con hipertensión arterial.**

Fyhrquist F, Dahlof B, Devereux RB, et al. Pulse pressure and effects of losartan or atenolol in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. Hypertension 2005;45:580-5.

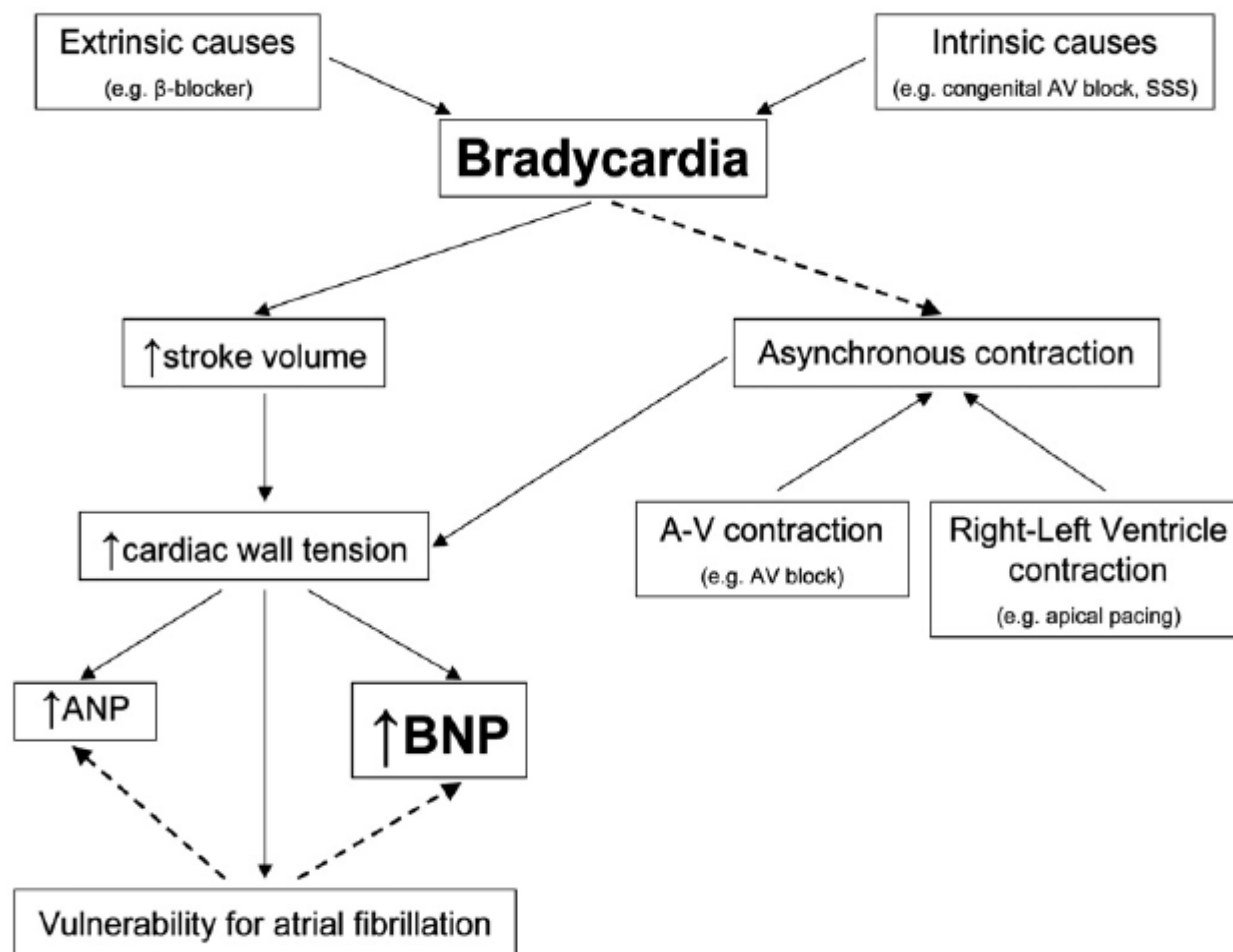


Fig. 1. Flowchart depicting the mechanisms through which bradycardia can cause increased plasma BNP level. SSS: sick sinus syndrome; AV block: atrioventricular block; ANP: atrial natriuretic peptide; BNP: B-type natriuretic peptide; A-V contraction: atrioventricular contraction; ↑: increased. Dashed arrow indicates a potential consequence.

Conditions	Weak to none	Some evidence	Strong evidence
Hypertension (uncomplicated)	✓		
Heart failure			✓
Acute coronary syndrome		✓	
Post MI			✓
Stable angina without MI		✓	
Perioperative (noncardiac surgery)		✓	
HOCM		✓	

HOCM = hypertrophic obstructive cardiomyopathy; MI = myocardial infarction.

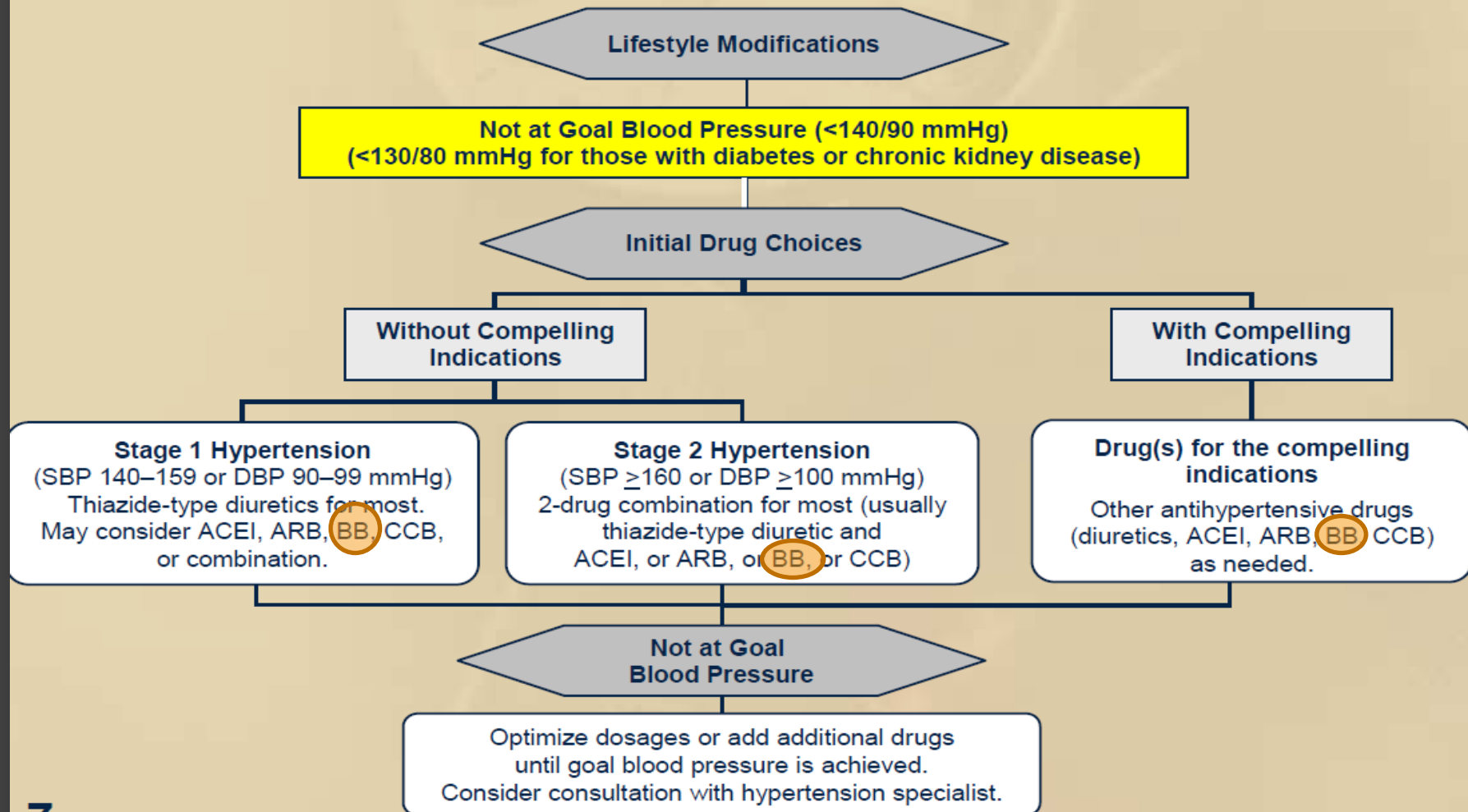
Perioperative β blockers in patients having non-cardiac surgery: a meta-analysis

- Antecedentes: El ACC y el AHA recomiendan el uso perioperatorio de BB en cirugía no cardíaca aunque los resultados de algunos estudios no apoyan esta recomendación.
- Métodos: Se extrajeron datos de Pubmed y Embase de todas las causas de mortalidad, mortalidad CV, IAM no fatal, stroke no fatal, insuficiencia cardíaca e isquemia miocárdica, y resultados de seguridad de bradicardia perioperatoria, hipotensión y broncoespasmo.
- Resultados: 33 trials, 12.306 pts. Los BB no fueron asociados con una reducción significativa en el riesgo de todas las causas de mortalidad, mortalidad CV o insuficiencia cardíaca, pero sí a una disminución de isquemia miocárdica e IAM, a expensas de un aumento de strokes no fatales. Los efectos benéficos se produjeron en estudios con alto riesgo de sesgos. Respecto a los resultados de seguridad, BB se asociaron a alto riesgo de bradicardia perioperatoria e hipotensión que requirieron tratamiento. No hubo aumento de riesgo de broncoespasmo.
- Interpretación: Las evidencias no soportan la recomendación del uso de BB perioperatorios para prevención de resultados clínicos en pacientes con cirugía no cardíaca. Los autores sugieren a los comités de guías de la ACC/AHA suavizar sus recomendaciones respecto a esta intervención hasta que nuevas evidencias estén disponibles.

EN HTA, qué lugar tendrían hoy?

- En hipertensos post IAM y en diabéticos hipertensos. La tendencia se inclina por el carvedilol, por su efecto vasodilatador.
- Para pacientes hipertensos sin diabetes, la primera elección es un IECA o un BRA, más o menos un diurético, más o menos un CA. Si con óptima terapia no se llega a las metas, el siguiente paso sería agregar carvedilol. Esto es, sólo en los pacientes "difíciles".

Algorithm for Treatment of Hypertension



CONCLUYENDO

- BETA BLOQUEANTES HOY se reservarían para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca, en el post IAM, en taquiarritmias, y en el hipertenso “difícil” cuando se agotaron las instancias previas con un tratamiento óptimo.

Norman Kaplan: Beta bloqueantes en la hipertensión.
Comentario Editorial

Journal of the American College of Cardiology Vol. 52, No. 18, 2008

© 2008 by the American College of Cardiology Foundation ISSN 0735-1097/08/\$34.00

Published by Elsevier Inc. doi:10.1016/j.jacc.2008.08.008

**POR VUESTRA
ATENCIÓN...**





**MUCHAS
GRACIAS**