

**Palabras clave**

Presión arterial, antihipertensivo, atenolol, carvedilol, labetalol, metoprolol, nebivolol, bisoprolol.

**Abreviaturas utilizadas**

**BB:** betabloqueantes

**HTA:** hipertensión arterial

**Síntesis Inicial**

- 1) La hipertensión arterial es uno de los diagnósticos más frecuentes realizado por médicos de atención primaria, internistas, cardiólogos, entre las especialidades más consultadas, colocándolos en una posición única para prescribir el fármaco antihipertensivo que mejor se adapte a cada paciente. Los betabloqueantes ocupan un lugar destacado en el tratamiento de la hipertensión arterial, discutiéndose en los últimos años si siguen siendo drogas de primera elección en el tratamiento de la misma.
- 2) En el presente capítulo se tratará de desarrollar las recomendaciones de uso de los mismos, definiendo cuando deberían, o no, utilizarse como drogas de primera o de segunda línea en el tratamiento de la hipertensión arterial.

Los BB forman una clase heterogénea de drogas que comprende tres generaciones. Sir James Black desarrolló en la década del 60 el propranolol, uno de los grupos más útiles de drogas en uso hoy en día, proporcionando además, herramientas para la investigación farmacológica que han apuntalado el desarrollo de conceptos como la selectividad de los subtipos de receptor, demostrando que podrían desarrollarse nuevas clases de medicamentos aplicando los conocimientos básicos de los sistemas de señalización celular.<sup>1</sup> No sólo se utilizan para su propósito original, el tratamiento de la angina de pecho, sino también son eficaz terapéutica para la HTA, insuficiencia cardíaca, arritmias cardíacas, glaucoma, migraña y ansiedad.

Las diferencias farmacológicas entre los BB y los mecanismos de acción selectivos, no selectivos y con acción vasodilatadora periférica, tienen implicancias clínicas y terapéuticas fundamentales en el uso de este grupo de fármacos.

La HTA es uno de los diagnósticos más frecuentes realizado por médicos de atención primaria, internistas y cardiólogos, ubicándolos en una posición única para prescribir el fármaco antihipertensivo que mejor se adapte a cada paciente. Entre ellos, hay un número creciente de individuos con diabetes mellitus, con niveles de presión arterial > 130/80 mm Hg que le confiere un riesgo aún mayor para la enfermedad cardiovascular y renal, pacientes

que se beneficiarán con un tratamiento antihipertensivo agresivo utilizando una combinación de drogas. Si bien los  $\beta$ -bloqueadores desempeñan un papel importante en el manejo de la hipertensión en pacientes de alto riesgo,<sup>2</sup> existen dudas en cuanto al uso de algunos, como atenolol y metoprolol, sobre todo en aquellos pacientes en los que exista resistencia insulínica con o sin diabetes tipo 2, obesidad central y/o dislipidemia. Los nuevos agentes con acción vasodilatadora pueden ser útiles en la hipertensión asociada a insuficiencia cardíaca.

Inicialmente se reparará las diferencias farmacológicas, hemodinámicas y mecanismos de acción que tienen implicancias clínicas importantes y juegan un papel primordial en el tratamiento del paciente hipertenso.

**Atenolol**

El atenolol está asociado con un mayor riesgo de inicio de nuevas diabetes mellitus, con beneficio neutro para el punto final de muerte o infarto de miocardio y con un 15% mayor de riesgo de accidente cerebrovascular en comparación con otros agentes. Este riesgo fue más significativo en pacientes con mayores índices de masa corporal, y mayores niveles de glucosa en ayunas en estudios en los que los BB

fueron menos eficaces como agentes antihipertensivos en comparación con otros tratamientos.<sup>3</sup>

En estudios clínicos, especialmente evaluados con meta-análisis, la dosis de atenolol oscila de 50 mg a 100 mg en una sola dosis diaria. Sin embargo, este régimen puede no proporcionar un control adecuado de la presión arterial durante las 24 horas, disminuyendo el control de la presión en las últimas seis horas, esto es fundamentalmente importante por la hora en que se prescribe la dosis de atenolol, porque puede no haber un adecuado control de la presión en horas en que aumenta la morbilidad cardiovascular.

Hay evidencia de que el atenolol disminuye la sensibilidad a la insulina y aumenta los niveles de triglicéridos con riesgo de aparición de nuevos diabéticos en comparación con otras clases de antihipertensivos. En pacientes con diabetes, dislipidemia o con alto riesgo de desarrollar estas condiciones, no parece ser apropiado la indicación de atenolol.<sup>4</sup>

## Metoprolol

El metoprolol es un agente bloqueador adrenérgico  $\beta_1$  selectivo, pero esta selectividad se pierde en concentraciones mayores en plasma. Este agente tiene dos formulaciones; un de liberación inmediata (tartrato) y otra de liberación prolongada (succinato). La formulación de liberación inmediata es de un régimen de dos veces al día, porque a 100 mg una vez al día, el tartrato de metoprolol no proporciona clínicamente bloqueo relevante de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos (evaluada por la taquicardia inducida por el ejercicio) en las últimas seis horas del período de dosificación de 24 horas. Además, las concentraciones plasmáticas máximas han demostrado ser hasta cuatro veces superiores con la formulación de liberación inmediata en comparación con la formulación de liberación prolongada 100 mg. Si los pacientes con hipertensión son incapaces de tolerar el tartrato de metoprolol, un tratamiento alternativo recomendado es succinato de metoprolol a la dosis total diaria de tartrato de metoprolol.

## Labetalol

El labetalol fue el primer  $\beta$ -bloqueante para proporcionar amplio bloqueo adrenérgico mixto, siendo la relación  $\beta$ : $\alpha$  aproximadamente de 3:1. Sin embargo, debido a su corto período de semi desintegración (seis a ocho horas), el labetalol es un medicamento que debe administrarse dos veces al día y no es conveniente como única dosis diaria para pacientes con HTA que están tomando múltiples medicamentos. Una propiedad clave del labetalol es que disminuye rápidamente la presión arterial (por vía oral, en dos horas, por vía intravenosa, en 10 minutos) y de manera estable sin cambios clínicamente relevantes en el ritmo cardiaco o gasto cardiaco. Por lo tanto, el labetalol es ideal para uso en situaciones de emergencia hipertensiva siendo además útil en el tratamiento de la HTA en el embarazo, especialmente en la hipertensión severa. El labetalol es una droga con buena tolerancia en la práctica general en pacientes en todas las etapas

de la hipertensión. En una revisión con 8573 pacientes se informó como los eventos adversos más comunes durante el tratamiento con labetalol: astenia, mareos, cefalea y náuseas. Además, excepto la cefalea, los pacientes tratados con 400 mg de labetalol reportaron menos eventos adversos comunes comparados con propranolol y oxprenolol. Sin embargo, la incidencia de eventos adversos durante el tratamiento con labetalol parece ser dependiente de la dosis.<sup>5</sup> No se encontraron informes publicados con labetalol en pacientes con diabetes u otras condiciones con alto riesgo de eventos cardiovasculares.

## Carvedilol

El carvedilol es un bloqueante no selectivo de los receptores  $\alpha_1$ ,  $\beta_1$  y  $\beta_2$  adrenérgicos. Produce vasodilatación periférica debido al bloqueo de los receptores  $\beta_1$  adrenérgicos, reducción de la resistencia vascular periférica e hipotensión arterial. Es un bloqueante adrenérgico no cardioselectivo, que carece de actividad simpaticomimética intrínseca y solo posee una débil acción estabilizante de membrana. El carvedilol es uno de los BB que requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática dado que el metabolismo es fundamentalmente hepático, a diferencia de lo que ocurre en pacientes con falla renal debido a que la eliminación renal es mínima.

El carvedilol es uno de los  $\beta$ -bloqueadores preferidos para pacientes diabéticos después del infarto agudo de miocardio o con falla cardiaca, debido a su efecto favorable en la sensibilidad a la insulina, y el perfil de lípidos plasmáticos en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Recientemente se ha incorporado el carvedilol de liberación controlada, una formulación de una vez al día. Fue aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) con las mismas indicaciones que para la formulación original, HTA, post infarto de miocardio con disfunción ventricular izquierda e insuficiencia cardíaca. El carvedilol de liberación controlada ha sido bien tolerado en los ensayos clínicos realizados hasta ahora en pacientes con HTA y disfunción ventricular izquierda, inclusive con la dosis más alta de 80 mg una vez al día en comparación con placebo.

## Nebivolol

El nebivolol es el primer  $\beta$ -bloqueante cuya estructura química difiere fundamentalmente del propranolol y está compuesto por una mezcla racémica 1:1 de los isómeros moleculares D y L. El isómero D es un agente bloqueante  $\beta_1$  altamente selectivo, de prolongada acción y de perfil hemodinámico similar al atenolol. El isómero L es responsable de la estimulación endotelial que produce la liberación óxido nítrico. Amplía las propiedades antihipertensivas y parece amortiguar o revertir el efecto inotrópico negativo del D-nebivolol. La propiedad más interesante del nebivolol es su capacidad de inducir vasodilatación por liberación de óxido nítrico endotelial.<sup>6</sup>

En un reciente meta-análisis donde se incluyeron 12 estudios controlados aleatorizados con 2653 pacientes con HTA, se ha señalado que 5 mg de nebivolol alcanza similares o mejores tasas de respuesta al tratamiento y normalización de la presión arterial que otros fármacos antihipertensivos con tolerabilidad similar al placebo y significativamente mejor que losartan, calcioantagonistas, otros  $\beta$ -bloqueadores y todos los antihipertensivos combinados. Aunque no definitivamente, este metaanálisis sugiere que 5 mg de nebivolol es probable que tenga ventajas sobre los antihipertensivos existentes y puede tener un papel de primera línea en el tratamiento de la HTA.<sup>7</sup>

El riesgo de desarrollar diabetes, que se ha postulado con aquellos que no tienen propiedades vasodilatadoras asociadas, no se ha observado con los BB de nueva generación, como nebivolol, además de tener el mismo efecto que los otros BB, reducen la disfunción endotelial y el estrés oxidativo, mejorando el perfil metabólico de glucosa y lípidos.

## Bisoprolol

El bisoprolol es un bloqueante altamente selectivo de los receptores  $\beta_1$  adrenérgicos desprovisto de actividad simpaticomimética intrínseca y sin actividad estabilizadora de membrana significativa. La vida media es de alrededor de 12 horas y provee efectos durante 24 horas con la administración de una vez al día. El 95% de la droga se elimina por vía renal, la mitad de ella sin modificar. En diferentes trabajos bisoprolol ha demostrado no modificar la glucosa en sangre ni la hemoglobina glicosilada A1c, persistiendo los niveles de colesterol y triglicéridos séricos constantes, si bien, han sido períodos cortos de observación.

## CONSIDERACIONES FINALES

El gran número de ensayos aleatorios de tratamientos antihipertensivos, tanto los que comparan el tratamiento activo versus placebo como aquéllos que compararon regímenes de tratamiento basados en diferentes compuestos, confirma la conclusión de la guía de la Sociedad Europea de Hipertensión Arterial de 2003, en cuanto a que los principales beneficios del tratamiento antihipertensivo son debidos a la disminución de la presión arterial per se y en gran medida independientes de las drogas empleadas. Cada una de las clases recomendadas tiene propiedades específicas, ventajas y limitaciones, que hacen que los médicos pueden realizar la opción más adecuada en pacientes individuales.<sup>8</sup>

El beneficio de los BB en comparación con que otros agentes antihipertensivos han sido cuestionado sobre la base de los resultados de dos grandes ensayos aleatorizados, (*LIFE: Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension* y *ASCOT: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure*), los cuales mostraron superioridad de un antagonista del receptor de angiotensina y un antagonista del calcio respectivamente, sobre terapia iniciada por un  $\beta$ -bloqueante en cuanto accidente cerebrovascular, aunque

siendo igualmente eficaces para la protección de eventos coronarios y mortalidad. Estos resultados han sido asociados con disturbios metabólicos y aparición de nueva diabetes. Sobre esta base el *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)* del Reino Unido ha aconsejado el uso de  $\beta$ -bloqueadores sólo como agente de cuarta línea.<sup>9</sup> Sin embargo, menciona que los BB pueden llegar a considerarse en gente joven, especialmente personas con intolerancia o contraindicación a los inhibidores de la enzima convertidora y antagonistas de los receptores de angiotensina II o mujeres en edad fértil o personas con evidencia de mayor actividad simpática. Estas conclusiones deben considerarse con cuidado, pero también con una mente crítica.

La administración de BB ha demostrado ser beneficiosa en pacientes con angina de pecho, insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio reciente, complicaciones importantes relacionadas con la hipertensión. Así los BB aún pueden considerarse una opción para estrategias de tratamiento antihipertensivo inicial y posterior.<sup>10</sup>

Una cuestión importante es recordar que no todos los BB son iguales. En este sentido, diferentes estudios han puesto de manifiesto que puede haber diferencias importantes entre ellos. Los BB no vasodilatadores (atenolol, propranolol, metoprolol) reducen la presión arterial pero aumentan la resistencia vascular periférica y pueden tener efecto deletéreo en el perfil glucémico y lipídico de los pacientes, por lo que no deben ser escogidos en los hipertensos con múltiples factores de riesgo metabólicos incluyendo el síndrome metabólico y sus componentes principales, es decir, obesidad abdominal, glucosa elevada en ayunas o deterioro de tolerancia a la glucosa, condiciones que hacen que el riesgo de diabetes sea mayor. Por el contrario los BB vasodilatadores (carvedilol, nebivolol) reducen la resistencia vascular periférica y se asocian con un efecto más favorable en cuanto el metabolismo de la glucosa y los lípidos.

En resumen, podría decirse que los BB no vasodilatadores no serían los fármacos de elección en el tratamiento de la hipertensión no complicada y no deberían utilizarse en un paciente joven (30-50 años). Por el contrario, los BB vasodilatadores podrían seguir siendo fármacos a considerar en pacientes jóvenes con sospecha de hiperactividad adrenérgica.

## Bibliografía sugerida

1. Baker JG, Hill SJ, Summers RJ. Evolution of b-blockers: from anti-anginal drugs to ligand-directed signaling. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2011; 32(4): 227-234.
2. McGill JB. Optimal use of  $\beta$ -blockers in high-risk hypertension: A guide to dosing equivalence. *Vascular Health and Risk Management*. 2010;6 363-372.
3. 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: 1254-1262.
4. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, y col. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertension*. 2009; 27:2121-2158

5. Hugonot R, Hugonot L, Herrero G. Evaluation of labetalol in general medicine in aged patients with hypertension. Compliance, efficacy and safety in long-term treatment. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 1990; 39(9):547-53.
6. Kalinowski L, Dobrucki LW, Szczepanska-Konkel M, y col. Third generation  $\beta$ -blockers stimulate nitric oxide release from endothelial cells through ATP efflux. A novel mechanism for antihypertensive action. *Circulation*. 2003; 107:2747-2752.
7. Van Bortel LM, Fici F, Mascagni F. Efficacy and tolerability of nebivolol compared with other antihypertensive drugs: A meta-analysis. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2008; 8(1):35-44.
8. 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- 1553.
9. Hypertension: clinical management of primary hypertension in adults. NICE/NHS clinical guideline August 2011. [www.nice.org.uk/guidance/CG127](http://www.nice.org.uk/guidance/CG127)
10. Mancia J, De Backer G, Domini A y col. 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). *European Heart Journal*. 2007; 28: 1462-1536.