

Tratamiento de la hipertensión Arterial: ¿Atenolol es droga de primera línea?

Dr. Marcos Baroni

Staff del Dpto. de Prevención Cardiovascular del Instituto Modelo de Cardiología de Córdoba. Máster en HTA- UCC. Miembro del distrito Centro de la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial.

Dra. Viviana Arias

Staff de la Unidad Cardiovascular del Sanatorio Allende de Córdoba. Máster en HTA- UCC. Miembro del distrito Centro de la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial.

Agonista: Dr. Marcos Baroni

Las evidencias de estudios clínicos relevantes muestran que el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA) con betabloqueantes (β -B) se asoció con reducción significativa de la mortalidad cardiovascular. El estudio STOP-Hypertension evaluó el efecto de tres β -B (metoprolol, pindolol o atenolol). El tratamiento activo redujo significativamente los puntos finales primarios y la morbi-mortalidad cardiovascular. El estudio CAPPP, cuyo objetivo fue el comparar la eficacia del captopril frente al tratamiento convencional con diuréticos y β -B, encontró que ambos esquemas de tratamiento fueron similarmente eficaces en la prevención de complicaciones cardiovasculares. Adicionalmente, captopril fue comparado frente a atenolol en un grupo de pacientes hipertensos con diabetes mellitus tipo 2 en la investigación UKPDS. Tras 9 años de seguimiento se observó que ambos grupos presentaban efectos similares en el control de la HTA y fueron eficaces en reducir las muertes relacionadas a diabetes, accidente cerebrovascular (ACV) y enfermedad microvascular. Staessen y cols. evaluaron si la disminución de eventos cardiovasculares guardaba relación con las propiedades farmacológicas de las diferentes clases de antihipertensivos, o si sólo la reducción de la presión arterial (PA) podía explicar la menor incidencia de morbi-mortalidad. La conclusión referente a los β -B fue que eran comparables en eficacia con el resto de los antihipertensivos estudiados y que el descenso de la PA fue una variable independiente para prevenir eventos. Zanchetti A. en un trabajo sobre comparaciones de diferentes clases de fármacos antihipertensivos demostró que los efectos de todas las clases de fármacos no son diferentes en la mayoría de los resultados cuando su efecto sobre la PA es equivalente. Esto no permite la formulación de un paradigma fijo de elección de fármacos valioso para todos los pacientes hipertensos. Sin embargo, hay diferencias significativas que involucran casi todas las clases de medicamentos, lo que puede sugerir opciones específicas bajo condiciones específicas. Los principales estudios que han detectado que atenolol es menos eficaz en reducir la incidencia de ACV como los estudios ASCOT y LIFE, si se analizan

exhaustivamente los datos (en especial en el LIFE) existen algunos factores que pueden influir en la superioridad del losartán, como por ejemplo que fueron excluidos los pacientes con IAM 6 meses previos, angor o fracción de eyección $< 40\%$, además atenolol se administró en una sola toma diaria cuando está demostrado que su efecto no cubre las 24 hs. Los nuevos β -B vasodilatadores muestran propiedades hemodinámicas y metabólicas mejoradas, pero hasta la fecha no existen estudios comparativos cabeza a cabeza con atenolol evaluando la disminución en la morbi-mortalidad en HTA esencial no complicada. Atenolol, en más de un estudio disminuyó la morbi-mortalidad cardiovascular. La evidencia clínica actual ha hecho que sea incuestionable el uso de atenolol en el tratamiento del paciente con HTA y cardiopatía isquémica crónica e insuficiencia cardiaca por disfunción sistólica, en pacientes jóvenes o con hipertono simpático debido a sus resultados beneficiosos. También se debe tener en cuenta sus ventajas en el mundo real y no hay dudas en que la disponibilidad y el costo del tratamiento es un tema que debiera siempre ser considerado tanto en las directrices como en el diseño de nuevos ensayos clínicos. Por estos motivos científicamente comprobados, diferentes guías y entre ellas el consenso argentino de hipertensión arterial, la establecen como drogas de primera línea, siempre debiéndose evaluar cuidadosamente las posibles contraindicaciones.

Antagonista: Dra. Viviana Arias

La HTA afecta a millones de personas alrededor del mundo y la mayoría de ellas son candidatas para recibir tratamiento farmacológico para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares. En la década del 90, los estudios compararon diversos regímenes de drogas contra placebo y, en esos tiempos, diuréticos y β -B ocuparon un lugar central mostrando beneficios en reducción de eventos cardiovasculares, fundamentalmente para ACV e insuficiencia cardiaca, quedando menos claro los beneficios en enfermedad coronaria.



Así los β -B han sido considerados como uno de los primeros tratamientos de la HTA por todas las guías hasta principios del año 2000. El primer estudio que mostró una diferencia a favor de nuevas drogas fue el LIFE, en el cual el punto final compuesto de ACV, infarto de miocardio y muerte cardiovascular fue del 13% ($p=0.02$) menos frecuente en la rama losartán en comparación con el grupo basado en atenolol, pero esta pequeña desventaja para el β -B en una población de estudio especialmente seleccionada para la hipertrofia ventricular izquierda, a la luz de numerosos ensayos que no muestran tal desventaja, no fue suficiente para que el grupo JNC7 degradara el papel de los β -B como alternativa de primera línea de drogas. Más recientemente, sin embargo, las nuevas guías los han removido de este lugar debido a que varios meta-análisis han demostrado que el efecto protector es menos pronunciado que de otros fármacos antihipertensivos.

Un reciente meta-análisis que incluyó 84 estudios clínicos que involucraron 165.850 pacientes seguidos al menos por 6 meses, donde se compararon regímenes basados en β -B (la mayoría de los estudios con atenolol) *versus* placebo (60 estudios) o frente a otras drogas (24 estudios) fue a su vez dividido en categorías donde se analizó según si los β -B se probaron 1) cuando durante el tratamiento hubo una clara diferencia de PA entre los brazos o 2) cuando las diferencias de PA entre brazos eran pequeñas o estaban ausentes. Los cálculos se realizaron además de acuerdo con la línea de base de la PA, antes y después de la eliminación de estudios sobre infarto agudo de miocardio e insuficiencia cardíaca. Se demostró superioridad de β -B frente a placebo, más acentuada en el subanálisis de pacientes con cifras de PA más elevada, no encontrándose diferencias significativas cuando analizamos el grupo de pacientes de estudios provenientes de infarto de miocardio o insuficiencia cardíaca.

Comparado frente a otras drogas, los reportes indican inferioridad en reducción de eventos, fundamentalmente en relación con ACV aún con cifras de PA similares conseguidas durante el tratamiento, hipotetizando su menor efecto en reducción de la PA central. También resulta un poco difícil explicar porque, comparado con otros

medicamentos, los β -B han demostrado ser menos protectores en los resultados en general. Una posible explicación puede ser el perfil de menor tolerabilidad de estas drogas, con mayores efectos secundarios, mayor tasa de discontinuación y menor adherencia al tratamiento. Por otro lado, en el estudio ASCOT se observó un incremento en la variabilidad visita a visita en el consultorio.

En términos de seguridad, las alteraciones metabólicas en la glucemia y lípidos es otro punto a considerar en relación a los β -B de primera y segunda generación, aunque no hay diseñados trabajos comparativos a escala con los β -B de tercera generación que permitan refutar esta hipótesis.

En conclusión, los β -B liderados por atenolol, de quien se desprende la mayor parte de la evidencia actual. NO deberían ser considerados drogas de primera línea, a excepción de poblaciones especiales donde la comorbilidad asociada tiene impacto en reducción de eventos (enfermedad coronaria o insuficiencia cardíaca).

Lecturas recomendadas

- Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering on outcome incidence in hypertension: 5. Head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs - overview and meta-analyses. *J Hypertens* 2015;33:1321-41.
- Dhalof B, Devereux X, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F, et al; LIFE Study Group. 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.
- Consenso Argentino de Hipertensión Arterial, 2018. SAHA -FAC-SAC.
- 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee. *J Hypertens* 1999; 17:151-183.
- Thomopoulos C, Bazoukis G, Tsioufis C, Mancia G. Beta-blockers in hypertension: overview and meta-analysis of randomized outcome trials. *J Hypertens* 2020;38:1669-81.
- Cutler JA, Davis BR. Thiazide-type diuretics and beta-adrenergic blockers as first-line drug treatments for hypertension. *Circulation* 2008;117(20):2691-704.

