

CONTROVERSIAS EN EL TRATAMIENTO DE LA HTA: ¿SON LOS BETABLOQUEANTES DE PRIMERA ELECCIÓN?

El objetivo del tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial (HTA) ha evolucionado de la simple disminución de la tensión arterial (TA) hacia el beneficio en morbi-mortalidad alcanzado por los fármacos utilizados. A esto se une la necesidad de asociar en la mayoría de los casos más de un fármaco para conseguir beneficios específicos en la protección de determinados órganos diana.

Según el estado actual de las recomendaciones de las guías de práctica clínica (GPC), el fármaco a utilizar se seleccionaría según el riesgo cardiovascular (RCV), las patologías asociadas, los efectos adversos tanto clínicos como subclínicos, las diferencias de eficacia según edad, raza y sexo y el impacto económico.

Cómo citar este boletín:

Comité Editorial de las Áreas 1, 2, 3, 5 y 7 de Atención Primaria.
Servicio Madrileño de Salud. Controversias en el tratamiento de la HTA: ¿Son los betabloqueantes de primera elección? *Notas Farmacoter* 2007; 14 (9): 29-36.

CONCLUSIONES:

- Los últimos meta-análisis y guías publicados coinciden en desaconsejar la utilización de betabloqueantes como primera elección en la HTA no complicada de pacientes ancianos.
- Con respecto a los pacientes jóvenes, se requieren estudios específicos para aclarar la prioridad de un grupo antihipertensivo determinado. En este sentido, tanto las pruebas a favor de los betabloqueantes como de los IECA son discutibles dada la ausencia de datos concretos en este grupo de edad.
- Los betabloqueantes de nueva generación parecen presentar un mejor perfil metabólico que los tradicionales, si bien deben demostrar resultados concluyentes como antihipertensivos en términos de morbi-mortalidad cardiovascular a largo plazo.
- No se ha podido determinar si la diabetes inducida por antihipertensivos provoca la misma incidencia de eventos cardiovasculares que la no asociada a fármacos.
- Las tiazidas a dosis bajas continúan recomendadas como los fármacos de primera elección en la mayoría de las guías sobre HTA.
- Los betabloqueantes siguen siendo fármacos muy útiles en distintas patologías cardiovasculares y en concreto son los antihipertensivos de elección en pacientes con infarto, angina o insuficiencia cardíaca, lo que nos obliga a ser cautos a la hora de plantear su retirada.

INTRODUCCIÓN

Los betabloqueantes (BB) han sido recomendados durante décadas como uno de los grupos farmacológicos de elección en la HTA, solos o en combinación con otros fármacos. En los últimos años han aparecido ensayos clínicos que han puesto en duda su eficacia, lo que ha conllevado la modificación de GPC recomendando la no utilización de BB en primera elección de la HTA no complicada^(1,2). Las principales críticas tienen relación con una baja protección en la prevención del ictus, menor efecto antihipertensivo en ancianos y una estrecha vinculación al desarrollo de la diabetes mellitus. También se plantea la duda de si estos efectos son extensivos a todos los BB o sólo a atenolol, fármaco implicado en más de un 75% de los estudios realizados con BB.

El objetivo de este boletín es proporcionar información referente a estas cuestiones, explicando las diferentes posturas e interpretaciones de los distintos ensayos, meta-análisis y GPC,

así como intentar aclarar el papel actual de los BB en el tratamiento de la HTA y recordar su utilidad en otras enfermedades cardiovasculares.

PROPIEDADES DE LOS BETABLOQUEANTES

Los BB constituyen un grupo de fármacos cuya acción principal reside en el bloqueo de los receptores beta del sistema adrenérgico de forma competitiva y reversible, con características que los diferencian entre sí y que se resumen en la Tabla 1^(3,4).

El mecanismo de acción por el cual se produce la **acción antihipertensiva** no se encuentra totalmente aclarado. Se piensa que es debida a la disminución del gasto cardíaco, inhibición de la liberación de renina y disminución del tono simpático, retorno venoso y volumen plasmático.

Fisiopatológicamente la **presión central** se correlacionaría mejor con el RCV que la TA braquial. Ensayos clínicos como el

Tabla 1. Propiedades farmacocinéticas de los betabloqueantes.

| | Vasodilatación | Liposolubilidad | Dosis oral (mg) | Intervalo entre dosis (h) | Eliminación |
|----------------------------|----------------------|-----------------|-----------------|---------------------------|---------------------|
| CARDIOSELECTIVOS | | | | | |
| CON ASI | | | | | |
| ACEBUTOLOL | NO | BAJA | 200-800 | 12-24 | RENAL+HEPÁTICA |
| CELIPROLOL | SI (alfa bloqueo) | BAJA | 20-40 | 24 | RENAL |
| SIN ASI | | | | | |
| NEBIVOLOL | SI (No alfa bloqueo) | MODERADA | 2,5-5 | 24 | HEPÁTICA |
| ATENOLOL | NO | MUY BAJA | 50-200 | 12-24 | RENAL |
| BISOPROLOL | NO | BAJA | 2,5-20 | 24 | RENAL+ HEPÁTICA |
| METOPROLOL | NO | ALTA | 25-100 | 12-24 | RENAL |
| ESMOLOL | NO | BAJA | IV | BOLO IV | ESTERASAS EN SANGRE |
| NO CARDIOSELECTIVOS | | | | | |
| CON ASI | | | | | |
| OXPRENOLOL | NO | MODERADA | 40-80 | 12 | HEPÁTICA |
| PINDOLOL | NO | ALTA | 5-30 | 12 | RENAL+ HEPÁTICA |
| CARTEOLOL | NO | MUY BAJA | 2,5-5 | 12-24 | RENAL |
| LABELALOL | SI(alfa bloqueo) | MODERADA | 100-400 | 12 | HEPÁTICA |
| SIN ASI | | | | | |
| CARVEDILOL | SI (alfa bloqueo) | ALTA | 3,125-25 | 12 | HEPÁTICA |
| NADOLOL | NO | BAJA | 40-160 | 24 | RENAL |
| PROPRANOLOL | NO | ALTA | 10-80 | 12 | HEPÁTICA |
| SOTALOL | NO | MUY BAJA | 80-160 | 12 | RENAL |
| TIMOLOL | NO | MODERADA | 10-30 | 12 | RENAL |

Esamolol sólo se usa IV. Sotalol tiene propiedades antiarrítmico clase III independiente. ASI = Actividad simpaticomimética intrínseca.

estudio CAFE⁽⁵⁾ avalan la hipótesis según la cual los BB (fundamentalmente atenolol), al aumentar las resistencias periféricas y producir bradicardia, ofrecen una sobreestimación en la disminución de la TA central al hacer la toma de la TA braquial y por esto los resultados en disminución de eventos cardiovasculares son peores en este grupo⁽⁶⁾. Según esta misma hipótesis, los BB con acción vasodilatadora podrían reducir más la PA central que los que no tienen esta acción, aunque al producir bradicardia este beneficio se vería atenuado. Una reciente revisión Cochrane⁽⁷⁾ concluye que son necesarios más estudios para confirmar esta hipótesis.

En cuanto a la **acción antianginosa**, disminuyen la demanda de oxígeno del miocardio al disminuir la frecuencia cardiaca, la contractilidad y la TA sistólica. Prolongan la diástole, por lo que aumentan la perfusión miocárdica. También mejoran la respuesta al ejercicio y presentan **efectos antiarrítmicos**, en relación probable con su capacidad estabilizadora de membrana. Por último, **metabólicamente** disminuyen la glucogenogénesis, glucolisis y aumentan la resistencia a la insulina.

ENSAYOS CLÍNICOS CON BETABLOQUEANTES EN HIPERTENSIÓN

En los últimos 25 años se han publicado hasta 21 ensayos clínicos con BB en primera elección para la prevención de la morbimortalidad cardiovascular en pacientes hipertensos (Tabla 2). El perfil predominante de los pacientes participantes es el anglo-sajón (países nórdicos, Reino Unido, EEUU), observándose

se en los distintos estudios un amplio rango de edades, duración y presión arterial alcanzada tras el tratamiento. Conviene recordar que la mayoría de los ensayos han incluido pacientes con un RCV elevado o afectación de órganos diana, habiendo poca bibliografía en sujetos de bajo riesgo y cifras menos elevadas de TA, lo que se da con mucha frecuencia en Atención Primaria (AP).

Por otro lado se constatan resultados abiertamente diferentes en trabajos que a priori podrían parecer destinados a conclusiones convergentes. En este sentido son muchas las variables que pueden estar en el trasfondo de estas discrepancias (características basales de la población, tratamientos combinados, eficacia antihipertensiva...), lo que ha obligado a utilizar herramientas estadísticas más complejas (meta-análisis o revisiones sistemáticas) para tratar de definir el verdadero aporte de este grupo farmacológico.

De cara a conseguir una adecuada comparación de los distintos ensayos, la Tabla 2 incorpora algunas variables relevantes en la interpretación de los resultados. Por un lado, la diferencia media PAS/PAD ofrece la posibilidad de valorar la repercusión del descenso de la TA con cada uno de los brazos de tratamiento. Por otro, el % Pac FI y el % Pac M informan respectivamente del porcentaje de pacientes que mantienen durante todo el estudio su fármaco de inicio y la monoterapia. Estas dos variables permiten calibrar correctamente las críticas de algunos autores a las conclusiones extraídas de estudios donde se utilizan concomitantemente varios fármacos antihipertensivos.

Tabla 2. Ensayos clínicos de morbi-mortalidad cardiovascular con betabloqueantes en pacientes hipertensos, referenciados por los principales meta-análisis y revisiones sistemáticas publicados.

| Ensayos vs placebo | Nº pacientes (Edad media) | Comparación | Duración | Patología basal | Diferencia media PAS/PAD | % Pac FI % Pac M | Principales resultados |
|------------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-----------|-------------------|--------------------------|---------------------------|--|
| IPPPSH (1985) ⁽⁹⁾ | 6357 – (52) | Oxprenolol / Placebo | 4,0 años | HTA | -4/-1 mmHg | - / - 30 / 15 | Sin diferencias en las variables estimadas |
| MRC (1985) ⁽¹⁰⁾ | 13057 – (52) | Propranolol / Placebo | 5,5 años | HTA | -9/-5 mmHg | 59 / 56 - / - | Propranolol reduce ECV con más abandonos |
| HEP (1986) ⁽¹¹⁾ | 884 – (69) | Atenolol / Estudio abierto | 4,4 años | HTA | -18/-11 mmHg | 70 / - 17 / - | Atenolol reduce ACV y ECV |
| MRC-Old (1992) ⁽¹²⁾ | 3748 – (70) | Atenolol / Placebo | 5,8 años | HTA | -14/-7 mmHg | 37 / 47 - / - | Placebo presenta menos abandonos |
| Dutch TIA (1993) ⁽¹³⁾ | 1473 – (65) | Atenolol / Placebo | 2,6 años | AIT + ictus leve | -6/-3 mmHg | - - - | Sin diferencias en las variables estimadas |
| TEST (1995) ⁽¹⁴⁾ | 720 – (70) | Atenolol / Placebo | 2,6 años | HTA + AIT o ictus | -4/-3 mmHg | - - - | Sin diferencias en las variables estimadas |
| Ensayos vs control activo | Nº pacientes (Edad media) | Comparación | Duración | Patología basal | Diferencia media PAS/PAD | % Pac FI % Pac M | Principales resultados |
| VA COOP (1982) ⁽¹⁵⁾ | 348 – (50) | Propranolol / HCTZ | 1,0 años | HTA | +7/+2 mmHg | 39 / 52 - / - | HCTZ presenta menos abandonos por RAM |
| MRC (1985) ⁽¹⁰⁾ | 8700 – (52) | Propranolol / BFZ | 5,5 años | HTA | +4/+1 mmHg | 59 / 62 - / - | BFZ reduce ACV con menos abandonos |
| Berglund (1986) ⁽¹⁶⁾ | 106 – (50) | Propranolol / BFZ | 10,0 años | HTA | -4/+2 mmHg | 74 / 70 42 / 40 | Sin diferencias en las variables estimadas |
| HAPPHY (1988) ⁽¹⁷⁾ | 6569 – (52) | β-bloqueantes / Diuréticos | 3,8 años | HTA | 0/-1 mmHg | 86 / 83 68 / 62 | Sin diferencias en las variables estimadas |
| MRC-Old (1992) ⁽¹²⁾ | 2183 – (70) | Atenolol / Diuréticos | 5,8 años | HTA | +1/-1 mmHg | 37 / 52 - / - | Diurético reduce EC, ECV y muerte CV |
| Yurenev (1992) ⁽¹⁸⁾ | 304 – (46) | Propranolol / Otros no β-bloq | 4,0 años | HTA + HVI | +3/+1 mmHg | - - - | Sin diferencias en las variables estimadas |
| UKPDS-39 (1998) ⁽¹⁹⁾ | 758 – (56) | Atenolol / Captopril | 9,0 años | HTA + Diabetes | -1/-1 mmHg | 65 / 78 - / - | Captopril presenta menos abandonos |
| CAPP (1999) ⁽²⁰⁾ | 10985 – (53) | β-bloq ó Diurét / Captopril | 6,1 años | HTA | -1/-1 mmHg | Datos β-bloq no separados | Sin diferencias en la variable combinada |
| AASK (2002) ⁽²¹⁾ | 1094 – (55) | Metoprolol / IECA o ACA | 4,1 años | HTA + ER | 0/-1 mmHg | - - - | Sin diferencias en las variables estimadas |
| ELSA (2002) ⁽²²⁾ | 2334 – (56) | Atenolol / Lacidipino | 3,7 años | HTA | 0/0 mmHg | 85 / 78 - / - | Sin diferencias en las variables estimadas |
| LIFE (2002) ⁽²³⁾ | 9193 – (70) | Atenolol / Losartan | 4,8 años | HTA + HVI | +1/0 mmHg | 80 / 84 11 / 11 | Losartan reduce ACV, ECV, menos abandonos |
| INVEST (2003) ⁽²⁴⁾ | 22576 – (66) | Atenolol / Verapamilo | 2,7 años | HTA + EC | 0/0 mmHg | 77 / 81 18 / 17 | Sin diferencias en las variables estimadas |
| ASCOT (2005) ⁽²⁵⁾ | 19257 – (63) | Atenolol / Amlodipino | 5,7 años | HTA + 3 FRC | +3/+2 mmHg | 79 / 83 9 / 15 | Amlodipino reduce ACV, ECV, muerte CV y total |
| Ensayos de tratamientos combinados | Nº pacientes (Edad media) | Comparación | Duración | Patología basal | Diferencia media PAS/PAD | % Pac FI % Pac M | Principales resultados |
| STOP (1991) ⁽²⁶⁾ | 1627 – (76) | β-bloq + Diurét / Placebo | 2,1 años | HTA | -20/-8 mmHg | Datos β-bloq no separados | β-bloq + Diurét reducen ACV y mortalidad total |
| STOP-2 (1999) ⁽²⁷⁾ | 6614 – (76) | β-bloq + Diurét / IECA + ACA | 5,0 años | HTA | 0/0 mmHg | Datos β-bloq no separados | Sin diferencias en las variables estimadas |
| NORDIL (2000) ⁽²⁸⁾ | 10881 – (60) | β-bloq + Diurét / Diltiazem | 4,5 años | HTA | -3/0 mmHg | Datos β-bloq no separados | Sin diferencias en las variables estimadas |
| CONVINCE (2003) ⁽²⁹⁾ | 16476 – (66) | β-bloq + Diurét / Verapamilo | 3,0 años | HTA + 1 FRC | 0/+1 mmHg | Datos β-bloq no separados | Sin diferencias en las variables estimadas |

Nota: ACA = Antagonistas del calcio; ACV = Accidente cerebrovascular; AIT = Accidente isquémico transitorio; BFZ = Bendroflumetiazida; CV = Cardiovascular; EC = Enfermedad coronaria; ECV = Enfermedad cardiovascular; ER = Enfermedad renal; FRC = Factor de riesgo cardiovascular; HCTZ = Hidroclorotiazida; HTA = Hipertensión arterial; HVI = Hipertrofia Ventricular Izquierda; IECA = Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; %Pac FI = %Pacientes que mantienen el fármaco de Inicio durante todo el estudio; %Pac M = %Pacientes que permanecen en Monoterapia durante todo el estudio; PAS/PAD = Presión arterial sistólica / diastólica; RAM = Reacciones adversas a medicamentos.

Capítulo 1. CRONOLOGÍA DE ENSAYOS CLÍNICOS

Betabloqueantes vs placebo

Los BB tienen una larga historia a sus espaldas, considerándose fármacos útiles en el tratamiento antihipertensivo desde hace más de tres décadas, concretamente a partir de 1967, año en que se publicó el primer estudio. Tres años más tarde, un artículo de revisión estimó que el tratamiento antihipertensivo con diuréticos o BB reducía la morbi-mortalidad cardiovascular frente a placebo gracias al descenso que provocaban en la presión arterial⁽⁸⁾.

A lo largo de los años 80 y principios de los 90 se plantean nuevos ensayos clínicos con distintos BB, hallándose utilidad en unos (HEP⁽¹¹⁾ en ancianos, MRC⁽¹⁰⁾ en jóvenes) y resultados negativos en otros (MRC-Old⁽¹²⁾ en ancianos, IPPPSH⁽⁹⁾ en jóvenes). A mediados de la década pasada atenolol es ya el BB de referencia, utilizándose en los estudios comparativos que por aquella época comenzaban a realizarse. Los últimos ensayos registrados frente a placebo (Ducht TIA⁽¹³⁾, TEST⁽¹⁴⁾), ambos en pacientes hipertensos que habían sufrido un ictus previo, no arrojaron resultados positivos para atenolol.

Betabloqueantes vs otros antihipertensivos

Las primeras comparaciones entre antihipertensivos datan de los años 80 y tuvieron como protagonistas principales al propranolol y las tiazidas. En ocasiones se registró un resultado similar (Berglund⁽¹⁶⁾, HAPPHY⁽¹⁷⁾), mientras que en otras el diurético demostró una mayor eficacia (MRC⁽¹⁰⁾) o tolerancia (VA-COOP⁽¹⁵⁾).

A partir de los 90 el atenolol viene a ser el BB preferido gracias a su antagonismo selectivo sobre los receptores β -1. Los primeros estudios apuntan a un menor efecto protector de atenolol frente a los diuréticos (MRC-Old⁽¹²⁾), peor tolerancia que los IECA (UKPDS-39⁽¹⁹⁾) y resultados similares a los ACA (ELSA⁽²²⁾, INVEST⁽²⁴⁾). No obstante será el estudio LIFE⁽²³⁾ quien en 2002 atraiga toda la atención al concluir que un ARA-II (losartan), en hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda (HVI), es capaz de prevenir la enfermedad cardiovascular con mayor eficacia que atenolol (fundamentalmente reduciendo la tasa de ictus), añadiendo a esto una mejor tolerancia.

También en 2002 se publica un estudio que, sin tener como protagonista principal a los BB, supone un hito de gran trascendencia en el tratamiento de la hipertensión. El ensayo ALLHAT^(30,31) con más de 33.000 pacientes hipertensos > 55 años, un factor de riesgo cardiovascular añadido y un 60% de tratamientos en monoterapia, mostró que las tiazidas a dosis bajas no eran inferiores a amlodipino o lisinopril en la prevención de eventos cardiovasculares (e incluso superiores a amlodipino en la prevención de insuficiencia cardiaca), resultando la opción más coste-efectiva. Por otro lado, el ensayo ALLHAT provocó el rechazo definitivo a los α -bloqueantes como antihipertensivos de primera elección. Al año siguiente, el meta-análisis de Psaty⁽³²⁾ confirmó los hallazgos del ALLHAT y amplió sus conclusiones también con referencia a los BB, consolidando a las tiazidas como fármacos de primera elección en la HTA no complicada. Otros autores han puesto en entredicho esta afirmación basándose en análisis conjuntos de BB y tiazidas⁽³³⁾, lo que puede subestimar artificialmente los beneficios de éstas últimas y sobreestimar a los propios BB.

Por último y generando aún más interrogantes, en 2005 se publicó el estudio ASCOT-BPLA⁽²⁵⁾, donde un régimen basado en amlodipino (más perindopril) superó a otro basado en atenolol (más tiazida) a la hora de prevenir el ictus y la morbi-mortalidad cardiovascular en una población de alto RCV. Este ensayo, presentado como la constatación de que los “nuevos” antihipertensivos son superiores a los “antiguos” y clave para las conclusiones de posteriores meta-análisis⁽³⁴⁾, ha sido objeto de duras críticas con respecto a la elección de atenolol como fármaco de referencia, ya que un alto porcentaje de la población era mayor de 60 años y la posología desequilibrada en ambos brazos⁽³⁵⁾. En cualquier caso, la posición sólida de las tiazidas no debería verse comprometida a la luz de los resultados del estudio ASCOT.

Capítulo 2. DE LOS ENSAYOS AL DUELO DE META-ANÁLISIS

Dado el importante volumen de ensayos publicados sobre BB e hipertensión, la difusión de meta-análisis y revisiones buscando integrar la información conocida ha sido constante. En 1998 se alza una primera voz a través de una revisión sistemática que cuestiona la conveniencia de administrar BB en ancianos hipertensos⁽³⁶⁾, generando un debate que se ha prolongado hasta nuestros días.

La postura anglo-escandinava: **NO** a los BB en primera elección

La segunda advertencia en forma de meta-análisis (Carlberg et al.) estableció que, comparado con otros antihipertensivos, los pacientes con atenolol presentaban un incremento significativo en la mortalidad total e ictus, cuestionándose el uso de este BB como fármaco de referencia en posteriores ensayos⁽³⁷⁾. Los mismos autores escandinavos, ligados también a la publicación del ASCOT y recogiendo sus resultados, dieron a conocer un nuevo meta-análisis (Lindholm et al.) afirmando la inferioridad de los BB en la prevención del ictus comparada con otros fármacos antihipertensivos⁽³⁴⁾. De esta forma se amplió la impugnación previamente dirigida al atenolol hacia toda la clase de BB.

Dos importantes trabajos más publicados en el Reino Unido coincidirán en lo esencial con los previos de Carlberg y Lindholm. Por un lado, el National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) actualizó en 2006 sus recomendaciones sobre HTA incluyendo un meta-análisis propio, con alto grado de transparencia en todo el proceso y un análisis económico⁽¹⁾. Se concluye promoviendo la utilización de tiazidas o ACA en ancianos e IECA en pacientes jóvenes, reservando los BB para situaciones en las que los IECA están contraindicados, mujeres en edad fértil o pacientes con actividad simpática incrementada.

También retira su apoyo a los BB la reciente revisión sistemática elaborada por la Colaboración Cochrane⁽⁷⁾, insistiendo en la falta de comparaciones directas entre BB y la ausencia de evaluación de variables importantes con los nuevos fármacos (carvedilol, bisoprolol, etc). Tampoco se recomienda la combinación de BB con diuréticos, evitando así elevar el riesgo de diabetes. En cualquier caso no se estima necesario reemplazar el fármaco siempre que la HTA esté bien controlada y, en caso de hacerlo, la retirada del BB deberá ser gradual y escalonada. Un resumen de los principales argumentos defendidos por NICE ha sido recientemente publicado por uno de sus máximos responsables⁽⁸⁾.

Limitaciones: Proceden sobre todo de las deficiencias de los estudios originales, entre las que se encuentran: diferencias en la presión arterial alcanzada por los distintos fármacos (Ej. ASCOT), la asunción de resultados atribuibles al primer fármaco pautado (cuando frecuentemente se añaden otros posteriormente) y la escasez de datos en pacientes jóvenes. NICE es consciente de que la solidez de sus recomendaciones en dicha franja de edad es modesta, por lo que insta a seguir investigando en esta línea.

La postura canadiense: SÍ a los BB en pacientes jóvenes

Contrastando con el actual posicionamiento del NICE y la Cochrane, las recomendaciones del Canadian Hypertension Education Program (CHEP) vienen subrayando ininterrumpidamente desde el año 2000 la utilidad de los BB en los pacientes menores de 60 años. La publicación del trabajo de Lindholm, abiertamente discrepante con esta postura, ha terminado forzando la réplica de los defensores del CHEP a través de un nuevo meta-análisis (Khan et al.⁽³⁹⁾) con conclusiones diametralmente opuestas a Lindholm. Los resultados confirman la inferioridad de los BB en ancianos y apoyan su equivalencia con otros grupos en pacientes jóvenes, poniendo el foco de atención en la morbilidad cardiovascular global y obviando el efecto en las variables individuales (ictus, infarto de miocardio, etc). Entre los aspectos cuestionados destacan los siguientes⁽³⁹⁾:

- En primer lugar se critica a Lindholm la no inclusión de tres estudios (CAPPP⁽⁴⁰⁾, VA-COOP⁽¹⁵⁾ y AASK⁽²¹⁾) en su análisis. Sin embargo, el ensayo CAPPP no permite conocer el número exacto de pacientes con BB y, sorprendentemente, los estudios VA-COOP y AASK tampoco son finalmente utilizados por Khan et al.
- Por otro lado, se sugiere que quizá la mayor tasa de ictus con BB se deba a una superior protección coronaria de este grupo farmacológico en los jóvenes, lo que acarrearía mayor supervivencia y posterior incremento de la enfermedad cerebrovascular en la etapa de ancianidad. Hasta el momento esta hipótesis no ha sido contrastada.
- Por último, se acusa a los datos utilizados de excesivamente heterogéneos, aspecto que estudió en profundidad la revisión Cochrane⁽⁷⁾ sin encontrar obstáculo para afirmar que las pruebas disponibles no apoyan el uso de los BB como fármacos de primera elección en el tratamiento de la HTA.

Limitaciones: Hasta la fecha no se ha realizado ningún ensayo clínico específico en jóvenes. La metodología empleada del meta-análisis adolece de errores y procedimientos irregulares que otros autores han puesto de manifiesto, con clara trascendencia en la significación estadística de algunas conclusiones. Este hecho, sumado a la discutible inclusión del ensayo CAPPP, son sus mayores debilidades.

Por último, un reciente estudio observacional canadiense (Blackburn et al.) concluyó exculpando al atenolol como responsable de mayor morbi-mortalidad cardiovascular que otros antihipertensivos⁽⁴¹⁾, lo que motivó la respuesta en editorial de sus opositores británicos⁽³⁸⁾. Según esta opinión, la escasez de datos en pacientes jóvenes, el riesgo metabólico de los BB y la disponibilidad de alternativas más coste-efectivas, hacen esté-

ril un debate que no pueden aclarar estudios observacionales con las limitaciones que éstos entrañan.

La tercera vía: SÍ a las tiazidas en primera elección

Una tercera perspectiva defendida recientemente (Psaty et al.)⁽⁴²⁾ recuerda que, más allá de las incertidumbres generadas por la efectividad de los BB, los sólidos argumentos derivados del estudio ALLHAT⁽³⁰⁾ y el posterior meta-análisis que le completó⁽³²⁾, permanecen aún vigentes.

Para este autor es sorprendente tanto la ausencia de una rama de tratamiento con tiazidas como la no inclusión de la insuficiencia cardíaca en la variable combinada estimada de los últimos grandes estudios (LIFE, ASCOT, INVEST), lo que les invalida para afirmar que un determinado antihipertensivo pueda ser de primera elección. Es decir, quienquiera hacerse acreedor de esta calificación no tiene otro camino que demostrar superioridad en efectividad, seguridad y coste al patrón de referencia actual, la tiazida a dosis bajas. Esta postura, lejos de ser una voz aislada, se halla reconocida en las directrices emitidas por diversas instituciones, tales como JNC-7⁽⁴³⁾, OMS/ISH⁽⁴⁴⁾, UpToDate⁽⁴⁾ o Prescrire⁽³⁵⁾.

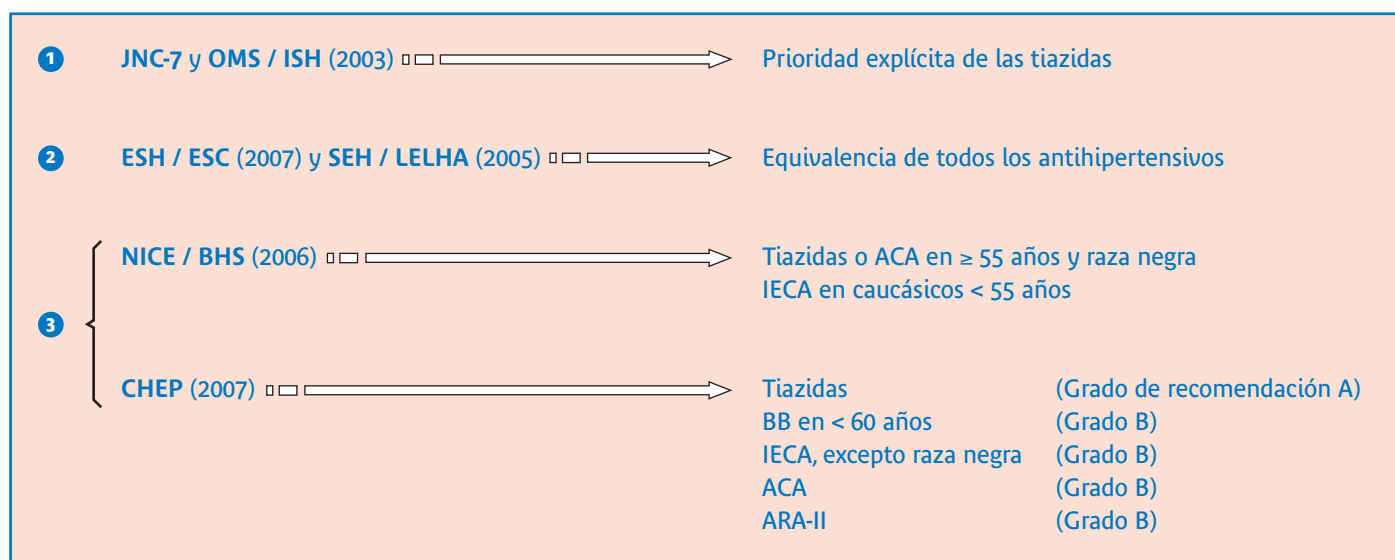
Réplica: Al mismo tiempo, estos planteamientos se observan con escepticismo desde el último consenso europeo (ESH/ESC)⁽⁴⁵⁾, de gran influencia en las directrices promovidas por las sociedades científicas españolas (SEH/LELHA⁽⁴⁶⁾, PAPPs⁽⁴⁷⁾). Se manifiesta un interés relativo por el nivel de pruebas procedente de meta-análisis y ensayos clínicos aleatorizados, prestando atención especial a variables intermedias tales como el daño subclínico de órganos diana. Para esta visión lo esencial es reducir la presión arterial, no importando lo esencial es reducir la presión arterial, no importando en exceso con qué fármaco, ya que la combinación de tratamientos dificulta el conocimiento de la eficacia individual y la diferencia en los resultados clínicos podría explicarse por la diferencia en la presión arterial alcanzada. Tampoco faltan críticas a este posicionamiento en nuestro ámbito más próximo⁽⁴⁸⁾, que demandan una revisión de dichas recomendaciones, reclamando un lugar destacado para los grandes estudios y dando prioridad a los menos influenciados por el interés de la industria farmacéutica.

Capítulo 3. DE LOS META-ANÁLISIS AL ABANICO DE GUÍAS

A lo largo de los años 90, dada la limitada evidencia disponible, las guías internacionales optaban por incidir en la necesidad de reducir la presión arterial sin recomendar ningún fármaco específico como primera elección, con la excepción del Joint National Comité (JNC), que en su quinta y sexta edición apostaba explícitamente por las tiazidas y BB. Tras el ensayo ALLHAT, únicamente el JNC-7 y la declaración de la OMS/ISH (ambos publicados en 2003 y aún en vigor), reaccionaron subrayando el papel de las tiazidas como primera opción terapéutica. El resto mantuvo con más o menos matices la equivalencia de todos los grupos farmacológicos.

La orientación de las guías NICE y CHEP con respecto a los BB fue bastante similar hasta 2006, año en que los británicos excluyeron a los BB como fármacos de primera elección en cualquier edad. Al disponer de meta-análisis propio, las características de la guía NICE-BHS se han descrito en el capítulo anterior. En cuanto a la guía CHEP, el apoyo al uso de BB en pacientes jóvenes ha sido ininterrumpido desde su primera edición en el año 2000. Sorprende el detalle de que esta opinión se haya basado

Cuadro 1. Recomendaciones en vigor sobre el tratamiento farmacológico de primera elección en HTA de las principales instituciones internacionales y nacionales con competencia en la materia.



Nota: JNC = Joint National Committee; OMS = Organización Mundial de la Salud; ISH = International Society of Hypertension; ESH = European Society of Hypertension; ESC = European Society of Cardiology; SEH = Sociedad Española de Hipertensión; LELHA = Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial; NICE = National Institute for health and Clinical Evidence; BHS = British Hypertension Society; CHEP = Canadian Hypertension Education Program.

casi de forma exclusiva en una interpretación no convenientemente detallada de una antigua revisión sistemática sobre terapias antihipertensivas^(49,50). De hecho, la potencia estadística en que se basaba esta afirmación era insuficiente y reconocida por el propio CHEP. En 2006 se reiteró la posición, esta vez apoyada en una carta al editor de Lancet con argumentos que vuelven a forzar la estadística de los estudios⁽⁵¹⁾. En resumen, un balance argumental pobre y excesiva teoría por contrastar. Para finalizar con una visión de conjunto, es posible presentar a las principales guías soabre HTA en tres grandes grupos donde poder apreciar sus semejanzas y diferencias (Cuadro 1).

¿EXISTE UN VERDADERO EFECTO DE CLASE?

Desde el punto de vista de la utilización terapéutica, hasta ahora todos los BB se han considerado igual de eficaces en el tratamiento de la HTA, pero actualmente se discute si realmente existe efecto de clase o puede haber diferencia de eficacia entre los nuevos BB (bisoprolol, carvedilol, nebivolol) y atenolol, fármaco con el que más ensayos clínicos se han realizado y cuyos efectos son más conocidos.

Con los BB de nueva generación, los escasos estudios realizados parecen concluir que existe una superior eficacia en determinadas situaciones clínicas (p.ej. en insuficiencia cardiaca tras infarto de miocardio), pero todavía no se ha demostrado efectividad en pacientes hipertensos en términos de morbimortalidad. Sin embargo las conclusiones de las GPC, hasta ahora, se han basado en reconocer un efecto de clase^(4,7).

Por estos motivos, hasta el momento no es posible discriminar si la supuesta falta de efectividad o la tolerabilidad a largo plazo de atenolol son comparables o no al resto de BB. Los pocos estudios comparativos entre BB que existen no hallan diferencias en eficacia clínica antihipertensiva, si bien podría haberlas en efectos secundarios y perfil metabólico. Por lo tanto, el efecto de clase en este grupo de fármacos no debería ser aplicable globalmente, necesitándose más estudios para confirmar estas diferencias^(4,7,52). La diferencia con relación a efectos adversos y otras enfermedades cardiovasculares se discute en los apartados correspondientes.

EFFECTOS ADVERSOS Y CONTRAINDICACIONES

En general los BB son fármacos bien tolerados, aunque pueden tener efectos secundarios que limiten su uso. En comparación con otros fármacos, la revisión Cochrane concluye que los BB tuvieron más efectos adversos que placebo, diuréticos e IECA, pero no hubo diferencias significativas con los ACA⁽⁷⁾. Algunos de estos efectos no han podido ser demostrados en ensayos clínicos aunque siguen apareciendo en guías y publicaciones^(4,7) y, por este motivo, son infrutilizados de forma no justificada en patologías donde tienen una clara utilidad^(3,4). A continuación los comentamos brevemente:

Bronquiales: Tradicionalmente los BB se contraindican en asma y EPOC por producir broncoespasmo, aconsejándose usar los cardioselectivos. En un meta-análisis se concluyó que no existen datos a largo plazo para avalar la contraindicación del uso de BB cardioselectivos en EPOC leve-moderada, aunque se aconseja un mayor control en las reagudizaciones y valorar el riesgo beneficio⁽⁵³⁾. En caso de exacerbaciones frecuentes y en particular en el asma y EPOC graves, probablemente no deberían utilizarse^(3,4,53).

Vasculares: Los BB provocan frialdad de extremidades y aumento de la resistencia periférica. Según resultados de una revisión sistemática⁽⁵⁴⁾, en claudicación intermitente leve-moderada el uso de BB cardioselectivos o con acción vasodilatadora no provoca deterioro clínico. En obstrucción severa se aconseja utilizarlos con precaución^(3,4).

Bradicardia e hipotensión: No se aconseja su retirada salvo frecuencia cardiaca menor de 45-50 latidos por minuto, sintomática o insuficiencia renal. Se aconseja comprobar si existe interacción con otros fármacos (digital, verapamilo, diltiazem, amiodarona).

Depresión, fatiga y disfunción sexual: La asociación con estos efectos se basaba en series de casos o estudios con sesgos y no del todo bien realizados. En una revisión cuantitativa de ensayos aleatorizados⁽⁵⁵⁾ no se encontró un aumento del riesgo de depresión ni disfunción sexual pero sí un pequeño aumento en la fatiga, sobre todo con BB de primera generación (propranolol, timolol) y pese a ello, el riesgo fue menor del que

se esperaba. Por tanto, no deben dejar de utilizarse pensando que puedan desarrollar estos efectos^(3,4).

Efectos metabólicos: Se produce un enmascaramiento de la hipoglucemia, aumento de la resistencia a la insulina y distorsión en los niveles de lípidos (aumento de triglicéridos y disminución de HDL). En la mayoría de situaciones el beneficio supera al riesgo. En cualquier caso, los efectos en diabetes mellitus son menores con BB cardiosselectivos y con ASI, siendo posible que carvedilol tenga algunas ventajas en pacientes diabéticos^(56,57).

Actualmente mantiene una elevada controversia la aparición de **diabetes mellitus de nueva aparición (DMNA)** en pacientes tratados con antihipertensivos. En estudios observacionales se ha asociado esta diabetes “de novo” a un incremento del RCV, siendo este efecto más intenso si se combinan BB y diuréticos⁽⁵⁸⁾. Otros autores dudan de que el pronóstico sea similar entre la diabetes desarrollada por fármacos y la iniciada espontáneamente⁽⁵⁹⁾, indicando que estas observaciones no han sido fundamentadas en estudios con diseños más robustos.

Las conclusiones del estudio UKPDS⁽¹⁹⁾, en contra de lo esperado, mostraron que los resultados con atenolol fueron similares a los de captopril en términos de disminución de TA y protección frente a la enfermedad microvascular. Asimismo, la DMNA observada en el estudio SHEP⁽⁶⁰⁾ con diuréticos (+/- atenolol) no representó un aumento significativo de eventos cardiovasculares, registrando un mejor pronóstico que aquellos con diabetes preexistente.

Un reciente meta-análisis⁽⁵⁸⁾ hace la observación de que las diferencias absolutas entre los tratamientos antihipertensivos para la incidencia de la DMNA son pequeñas (3,6%) y el periodo de seguimiento de los pacientes excesivamente corto para detectar la verdadera repercusión de la DMNA originada por fármacos. Ordenando de menor a mayor la asociación entre tratamiento farmacológico y DMNA se encuentran los IECA/ARA-II, ACA, placebo, BB y diuréticos. Por otro lado también se apunta a que los fármacos con que se ha comparado a los BB en estos estudios no serían los más adecuados, por ejemplo IECA y ARA-II^(23,25), que han demostrado prevenir la diabetes y pueden sobrevalorar el efecto diabetógeno de los BB.

Mientras, las GPC que recomiendan no usar BB como fármaco de inicio indican que, puesto que el tratamiento con BB puede provocar DMNA, sería prudente utilizar otros fármacos sin efectos metabólicos tan acusados, sobre todo en pacientes con mayor riesgo de desarrollar diabetes mellitus^(1,2,45,61). Sería, por tanto, deseable realizar estudios que confirmen que la DMNA asociada a fármacos antihipertensivos lleva aparejado el mismo RCV que el resto de diabetes.

INDICACIONES NO DISCUTIDAS EN PATOLOGÍA CARDIOVASCULAR⁽⁴⁾

En este apartado se resalta la importancia de los BB en patologías donde no existe controversia sobre su utilidad. De esta forma, los BB serían los antihipertensivos de elección en pacientes con las siguientes patologías:

IAM: En la fase aguda posterior al IAM (periodo inferior a 12 horas) los BB han demostrado disminuir la mortalidad, pero es precisa una estabilización hemodinámica previa.

IAM a largo plazo: Todos los autores están de acuerdo en la eficacia de los BB en el tratamiento a largo plazo de la cardiopatía isquémica. Son los fármacos de elección en esta patología y el beneficio parece tener un efecto de clase, si bien son de elección los BB sin ASI. Su uso proporciona una reducción de la mortalidad y el preinfarto, siendo su efecto aditivo a la administración de IECA.

Angina: Han demostrado disminuir la frecuencia y severidad de la angina y mejorar la capacidad al ejercicio, pero no mejoran la supervivencia ni la incidencia de IAM. Continúan siendo de elección en el tratamiento de primera línea en angina crónica estable, fundamentalmente en angina de esfuerzo. Los estudios se refieren a atenolol y metoprolol, aunque en principio cualquier BB es eficaz en esta indicación.

Insuficiencia cardíaca: En este punto sí se han encontrado diferencias de clase. Sólo bisoprolol, carvedilol, metoprolol y nebivolol han demostrado mejorar la supervivencia, disminuir mortalidad total, cardiovascular, progresión de la insuficiencia cardíaca, muerte súbita, número de hospitalizaciones y mejoría tanto de la capacidad funcional como de la tolerancia al ejercicio^(3,4,62). Sus beneficios son aditivos a los de los IECA y siempre se administran en pacientes con insuficiencia cardíaca estable.

Fibrilación auricular: Son de primera elección y mejoran el control durante el esfuerzo en la fibrilación auricular crónica. Son también útiles, aunque con menor eficacia, en prevenir recurrencias en la fibrilación auricular paroxística. Asimismo para prevenir la fibrilación que aparece en cirugía.

Profilaxis en cirugía no cardíaca: Fundamentalmente en pacientes de alto riesgo quirúrgico, pudiendo disminuir la isquemia perioperatoria y el riesgo de IAM y muerte.

Otras: Pacientes hiperadrenérgicos, ansiedad, migraña.

RETIRADA DE UN BETABLOQUEANTE

La retirada poco meditada de un BB puede implicar consecuencias perjudiciales para el paciente. De la misma manera que otros fármacos fueron inicialmente evaluados negativamente, demostrándose posteriormente su utilidad (p.ej. los antagonistas del calcio), se recomienda ser cuidadoso con los BB de forma que no se cometan imprudencias fácilmente evitables.

Las GPC recientemente actualizadas se muestran de acuerdo en que, en aquellos pacientes tratados con BB con buen control de su TA, puede mantenerse el tratamiento con BB. En caso de precisar la retirada, deberá realizarse gradualmente (en 6-10 días, disminuyendo la dosis a la mitad cada 2-3 días)⁽⁴⁾ para que una suspensión brusca no desencadene un síndrome de retirada (HTA de rebote, IAM o angina o muerte súbita), menos frecuente con fármacos de larga duración de acción.

Los BB pueden ser erróneamente retirados en pacientes con las patologías cardíacas referidas en el apartado anterior. Por otro lado, su retirada puede llegar a desenmascarar episodios de angina subclínica, fundamentalmente en pacientes ancianos. Por ello se aconseja informar a estos pacientes sobre los síntomas que pudieran aparecer.

Agradecemos a la Dra. Paloma Pujol Bengoechea (CS Espronceda – Área 7) su inestimable colaboración en la co-autoría y revisión de este boletín.

- NICE/BHS. Clinical guideline 34: hypertension. Management of hypertension in adults in primary care: partial update. <http://www.nice.org.uk/CG034guidance> [acceso 5 septiembre 2007].
- Khan NA, Hemmelgarn B, Padwal R, Larochelle P, Mahon JL, Lewanczuk RZ et al. Canadian Hypertension Recommendations Working Group. The 2007 Canadian recommendations for the management of hypertension: Part 2 – Therapy. *Can J Cardiol* 2007;23(7):539-50.
- Beñón J. Los betabloqueantes en la medicina cardiovascular. Una actualización práctica. *BIT* 2006;14(4):27-40.
- Kaplan NM, Rose BD. Choice of therapy in essential hypertension: Recommendations. UpToDate, Inc. 2007 versión 15.2. Disponible en: <http://www.uptodate.com> [acceso 1 agosto 2007].
- The CAFE investigators. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes. Principal results. *Circulation* 2006;113:1213-25.
- Morgan T, Lauri J, Bertram D, Anderson A. Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure. *Am J Hypertens* 2004;17(2):118-23.
- Wysong CS, Bradley H, Mayosi BM, Maroney R, Mbewu A, Opie LH, et al. Betabloqueantes para la hipertensión (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2007 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- Effects of treatment on morbidity in hypertension. II. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mmHg. *JAMA* 1970;213:1143-52.
- The IPPSH Collaborative Group. Cardiovascular risk and risk factors in a randomised trial of treatment based on the beta-blocker oxprenolol: The international prospective primary prevention study in hypertension (IPPSH). *J Hypertens* 1985;3:379-92.
- Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. *BMJ* 1985;291:87-104.
- Coope J, Warrender TS. Randomised trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. *BMJ* 1986;293:1145-51.
- MRC Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *BMJ* 1992;304:405-12.
- The Dutch TIA Trial Study Group. Trial of secondary prevention with atenolol after transient ischemic attack or nondisabling ischemic stroke. *Stroke* 1993;24:543-8.
- Eriksson S, Olofsson BO, Wester PO. Atenolol in the secondary prevention after stroke. *Cerebrovasc Dis* 1995;5:21-5.
- Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Comparison of propranolol and hydrochlorothiazide for the initial treatment of hypertension. II. Results of long-term therapy. *JAMA* 1982;248(16):2004-11.
- Berglund G, Andersson O, Widgren B. Low-dose antihypertensive treatment with a thiazide diuretic is not diabetogenic. *Acta Med Scand* 1986;220:419-24.
- Wilhelmsen L, Berglund G, Elmfeldt D, et al. Beta-blockers versus diuretics in hypertension: main results from the HAPPHY trial. *J Hypertens* 1987;5:561-72.
- Yurenev AP, Dyakonova HG, Novikov ID, et al. Management of essential hypertension in patients with different degrees of left ventricular hypertrophy. Multicenter trial. *Am J Hypertens* 1992;6 Pt 2:1825-895.
- UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998;317:713-20.
- Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme-inhibition compare with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP). *Lancet* 1999;353:611-16.
- Wright JT, Bakris G, Greene T, et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA* 2002;288:2421-31.
- Zanchetti A, Bond MG, Henning M, et al. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis. Principal results of the European lacidipine study on atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation* 2002;106:2422-7.
- Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003.
- Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Transdolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:2805-16.
- Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M 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.
- Dahlöf B, Lindholm LH, Hansson L, Schersten B, Ekblom T, Wester PO. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991;338:1281-5.
- Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, et al. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999;354:1751-6.
- Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and β blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000;356:359-65.
- Black HR, Elliott WJ, Grandits G, et al. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) Trial. *JAMA* 2003;289:2073-82.
- ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium-channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981-97.
- Davis BR, Furberg CD, Wright Jr JT, Cutler JA, Whelton P. ALLHAT: Setting the record straight. *Ann Intern Med* 2004;141:39-46.
- Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH, et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA* 2003;289:2534-44.
- Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prespectively designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003;362:1527-35.
- Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should β blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005;366:1545-53.
- Anónimo. HTA: L'essai ASCOT-BPLA ne change pas la stratégie thérapeutique. *La Revue Prescrire* 2006;270:206-7.
- Messerli FH, Grossman E, Goldbourt U. Are β -Blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? A systematic review. *JAMA* 1998;279(23):1903-7.
- Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet* 2004;364:1684-9.
- Williams B, β -blockers and the treatment of hypertension. *J Hypertens* 2007;25:1351-3.
- Khan N, McAlister FA. Re-examining the efficacy of β -blockers for the treatment of hypertension: a meta-analysis. *CMAJ* 2006;174(12):1737-42.
- Khan N, McAlister FA. β -blockers for hypertension [carta]. *CMAJ* 2007;176(7):971-2.
- Blackburn DF, Lamb DA, Eurich DT, Johnson JA, Wilson TW, Dobson RT, et al. Atenolol as initial antihypertensive therapy: an observational study comparing first-line agents. *J Hypertens* 2007;25:1499-505.
- Psaty BM, Weiss NS, Furberg CD. Recent trials in hypertension. Compelling science or commercial speech? *JAMA* 2006;295(14):1704-6.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. Séptimo informe del Comité nacional conjunto en prevención, detección, evaluación y tratamiento de la hipertensión arterial. *Hypertension* 2003;42:1206-52.
- 2003 World Health Organization (WHO) / International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1983-92.
- Guidelines Committee. 2007 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2007;25:1105-87.
- Marín R, de la Sierra A, Armario P, Campo C, Banegas JR, Gorostidi M. Guía sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial en España 2005. *Med Clin (Barc)* 2005;125(1):24-34.
- Villar-Alvarez F, Maiques-Galán A, Brotons-Cuixart C, Torcal-Laguna J, Banegas-Banegas JR, Lorenzo-Piqueres A, et al. Recomendaciones preventivas cardiovasculares en atención primaria. *Aten Primaria* 2005;36(Supl 2):11-26.
- Miguel F, García A, Montero MJ, Merino A, Sanz R, Maderuelo JA. PAPPs cardiovascular 2005: un análisis crítico. *Aten Primaria* 2007;39(4):201-6.
- McAlister FA, Zarnke KB, Campbell NR, Feldman RD, Levine M, Mahon J, et al. Canadian Hypertension Recommendations Working Group. The 2001 Canadian recommendations for the treatment of hypertension: Part two – Therapy. *Can J Cardiol* 2002;18:625-41.
- Wright JM, Lee CH, Chambers GK. Systematic review of antihypertensive therapies: Does the evidence assist in choosing a first-line drug? *CMAJ* 1999;161(1):25-32.
- Cruickshank JM. β blockers for the treatment of primary hypertension [carta]. *Lancet* 2006;367:209.
- Soriano JB, Hoes AW, Meems L, Grobbee DE. Survival with beta-blockers: importance of ancillary properties. *Progress in Cardiovascular Diseases* 1997;9(5):445-6.
- Salpeter S, Ormiston T, Salpeter E. Betabloqueantes cardioselectivos para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2007 Número 3 Oxford Update Software. Disponible en: <http://www.update-software.com> (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 3 Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- Miyajima R, Sano K, Yoshida H. β -Adrenergic Blocking agents and intermittent claudication: Systematic Review. *Yakugaku Zasshi* 2004;124(11):825-831.
- Ko T, Herbert P, Coffey C, Sedrakyan A, Curtis J, Krumholz H. β -Blocker Therapy and Symptoms of Depression, Fatigue, and Sexual Dysfunction. *JAMA* 2002;288(3):351-357.
- Bakris G, Fonseca V, Katholi R, Mc Gill J, Messerli F, Phillips R, et al. for the GEMINI investigators. Metabolic effects of Carvedilol vs Metoprolol in patients with type 2 Diabetes Mellitus and Hypertension. A randomized Controlled Trial. *JAMA* 2004;292(18):2227-36.
- Giugliano D, Acampora R, Marfella R, De Rosa N, Ziccardi P, Ragone R et al. Metabolic and Cardiovascular Effects of Carvedilol and Atenolol in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus and Hypertension. A Randomized, Controlled Trial. *Ann Intern Med* 1997;126(12):955-9.
- Elliott W, Meyer P. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *The Lancet* 2007;369:201-7.
- Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, Wofford MR, Brancati FL. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis Risk in Communities Study. *N Engl J Med* 2000;342(13):905-12.
- Kostis JB, Wilson AC, Freudinger RS, Cosgrove NM, Pressel SL, Davis BR. SHEP Collaborative Research Group. Long-term effect of diuretic-based therapy on fatal outcomes in subjects with isolated systolic hypertension with and without diabetes. *Am J Cardiol* 2005;95:29-35.
- Nilsson PM. Drug-induced new onset diabetes in hypertension: does it matter? *J Hypertens* 2007;25:1201-4.
- Cruickshank JM. Are we misunderstanding beta-blockers. *Int J Cardiol* 2007;120:10-27.

COMITÉ EDITORIAL: Almodóvar M^a J, Alonso MA, Álvarez J, Arroyo J, Aylón R, Domínguez A, García C, Martínez H, Mateo C, Morera T, Pérez A, Saiz LC, Sevillano M^a L, Siguín R.

Miembro de la Sociedad Internacional de Boletines de Fármacos:

EDITA: Servicio Madrileño de Salud. Gerencias de Atención Primaria, Áreas 1, 2, 3, 5 y 7.
ISSN: 1575-5487 – Depósito Legal: M.16.281-1999

CORRESPONDENCIA: Servicio de Farmacia de la Gerencia de Atención Primaria del Área 2. C/ O' Donnell 55, 5ª Planta, 28009 Madrid. Tfno.: 91 557 60 32.
farmac.gapm02@salud.madrid.org

Disponible en Internet (<http://www.infodoctor.org/notas>), en la Intranet del Servicio Madrileño de Salud (<http://intranet.salud.madrid.org>) y de la Consejería de Sanidad y Consumo (<http://saluda.salud.madrid.org>)



<http://www.isdbweb.org>