

III. BETABLOQUEANTES EN HTA

V. Bertomeu Martínez, J. Castillo Castillo

Introducción

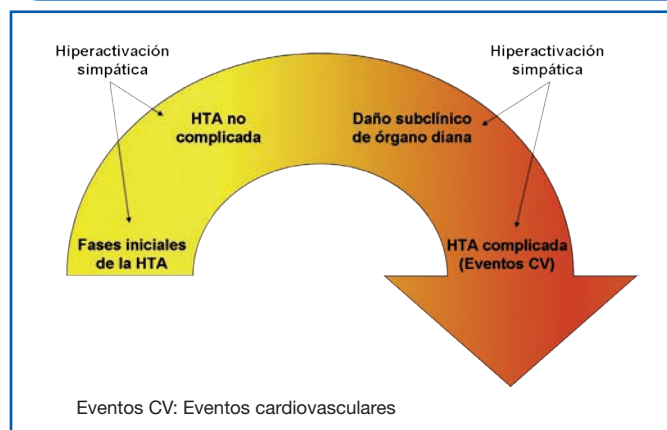
La base fisiopatológica que sustenta el uso de betabloqueantes (BB) como tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial (HTA) en su más amplio espectro se basa principalmente en sus efectos inhibidores sobre el sistema nervioso simpático (SNS). Su eficacia antihipertensiva quedó demostrada en los primeros ensayos realizados en los cuales se observó una reducción de eventos cardiovasculares. Sin embargo, la introducción de otros grupos farmacológicos ha puesto en duda la eficacia de los BB para el tratamiento de la HTA no complicada, por lo que las actuales recomendaciones limitan su uso en este contexto, aunque mantiene un papel relevante en las situaciones en las que la HTA se asocia a cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular. El objetivo del presente capítulo es aportar una visión actualizada del papel de los BB para el tratamiento de la HTA a través de una revisión de las bases fisiopatológicas que apoyan su uso, los mecanismos de los diferentes fármacos, la eficacia en los distintos escenarios de la HTA y las indicaciones en cada uno de ellos.

Activación simpática en la aparición y desarrollo de hipertensión arterial

El concepto de que la HTA se debe en parte a alteraciones en los mecanismos de regulación simpática responsables de mantener la homeostasis de la misma ha sido consistentemente apoyado por estudios experimentales y clínicos durante décadas. Esto ha permitido reconocer en la activación del SNS uno de los mecanismos más importantes involucrados en la aparición de HTA¹. Las últimas evidencias sugieren que la activación simpática tiene un papel directo tanto en fases precoces de la HTA como en estadios avanzados de enfermedad cardiovascular establecida a través de los mecanismos directamente implicados

en el aumento de las cifras de tensión arterial, desarrollo de daño subclínico de órgano diana y evolución de la enfermedad cardiovascular establecida (Fig. 1).

Figura 1. Papel de la activación del sistema nervioso simpático en el continuum cardiovascular.



Adaptado de Grassi G¹

Hiperactivación simpática en estadios precoces de la hipertensión arterial

En los últimos años se han desarrollado diversas investigaciones en torno al papel que juega la activación simpática en la patogénesis de la HTA. En pacientes con una cifras de tensión arterial borderline o que presentan una elevación ligera ya existe una elevación de los niveles plasmáticos de norepinefrina paralelos a un aumento de la frecuencia cardíaca y un aumento de la actividad simpática a nivel nervioso². La hiperactivación simpática es proporcionalmente mayor en estadios más avanzados de HTA, como la HTA complicada^{1,3}, y es un determinante fundamental del perfil circadiano de la tensión arterial y de la variabilidad de la misma, hecho puesto de manifiesto por diversos estudios que relacionan la hiperactivación simpática con

un menor descenso nocturno de tensión arterial y con un patrón raiser⁴.

Hiperactivación simpática y daño subclínico de órgano diana

El papel que la hiperactivación simpática juega en la génesis de daño subclínico de órgano diana ha sido puesta de manifiesto por diversos estudios experimentales, tanto en humanos como en animales. En este sentido se ha establecido una relación directa entre el aumento de la actividad adrenérgica y el desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda independientemente de las cifras de tensión arterial^{5,6}. El hecho de que los niveles de noradrenalina se relacionen con el riesgo de desarrollar hipertrofia ventricular izquierda sugiere una relación de causa efecto⁷. Además, a nivel vascular, la hiperactivación simpática juega un papel importante en la génesis de daño vascular contribuyendo a una pérdida de distensibilidad y compliance⁸.

Hiperactivación simpática y enfermedad cardiovascular establecida

La hiperactivación simpática juega un rol fundamental en el desarrollo y evolución de la enfermedad cardiovascular establecida. Varios estudios han mostrado un incremento de la actividad simpático-adrenérgica en diferentes contextos clínicos como síndrome coronario agudo, ictus o insuficiencia cardiaca, en los cuales guarda una relación estrecha e independiente con el pronóstico de la enfermedad⁹⁻¹¹. En el caso concreto de la insuficiencia cardiaca esta activación es directamente proporcional al estadio de la enfermedad, de forma que es más intensa en fases más avanzadas de la misma¹², siendo una de las razones fundamentales de la eficacia del tratamiento betabloqueante en este contexto.

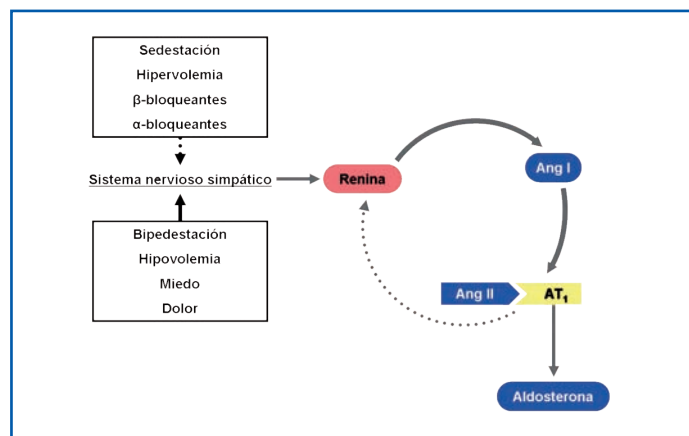
Clasificación y mecanismo de acción de los fármacos betabloqueantes

La base fisiopatológica que sustenta el uso de BB en el caso concreto de la HTA y en la enfermedad cardiovascular ampliamente considerada, se basa principalmente en sus efectos inhibidores sobre el SNS (**Tabla 1**). Existen tres generaciones de BB disponibles para el uso clínico. La primera generación (p.ej. propranolol) bloquea ambos receptores betaadrenérgicos (β_1 y β_2), por lo que no son cardioselectivos. La segunda generación de BB (p.ej. metoprolol, atenolol o bisoprolol) son fármacos, en mayor o menor medida selectivos para el receptor β_1 , por lo que poseen unos efectos cardiacos relativamente mayores y específicos. Por último, los BB de tercera generación (p.ej. labetalol, carvedilol, nebivolol, bucindolol) poseen acciones vasodilatadoras a través del bloqueo de los adrenoreceptores alfa y/o de la liberación de óxido nítrico. Como se verá en apartados posteriores, la mayoría de los estudios realizados en HTA se basan en el uso de BB no selectivos o de atenolol, un betabloqueante re-

lativamente cardioselectivo, pero con un notable antagonismo sobre el receptor β_2 adrenérgico a altas dosis. Este hecho imposibilita la extrapolación de estos resultados a fármacos con mayor selectividad sobre el receptor β_1 (bisoprolol) o con actividad vasodilatadora (nebivolol o carvedilol).

El descenso de la tensión arterial se relaciona fundamentalmente con el bloqueo de los receptores β_1 adrenérgicos a nivel cardiaco y renal. Uno de los mecanismos principales, a través de los cuales los BB exhiben un efecto hipotensor, es la reducción del gasto cardiaco secundario al descenso de la frecuencia cardiaca y del volumen latido. A nivel renal existen receptores β_1 adrenérgicos, que en respuesta a diversos estímulos, activan sistema renina-angiotensina-aldosterona (**Fig. 2**). El bloqueo de estos receptores por los fármacos BB promueve una pérdida de sal y agua que trae como resultado el descenso de volemia y de presión sanguínea. Adicionalmente, los BB ejercen acciones a nivel del sistema nervioso central (fundamentalmente los más liposolubles), provocan un reajuste de los barorreceptores, bloquean los receptores β_2 presinápticos (favorecedores de la liberación de noradrenalina) y aumentan la síntesis endotelial de óxido nítrico (nebivolol).

Figura 2. Relación del sistema nervioso simpático y del sistema renina-angiotensina-aldosterona. En línea punteada se expresan vías de inhibición; en línea punteada sólida, vías de estimulación



Betabloqueantes en hipertensión arterial no complicada

Eficacia en la reducción de eventos cardiovasculares

Los primeros ensayos realizados con BB demostraron un claro beneficio sobre la mortalidad. El estudio STOP comparó la eficacia de una terapia basada en la combinación de BB y diurético mostrando una reducción del riesgo de presentar algún evento cardiovascular del 38%, además de una reducción del 35% del riesgo de ictus^{13,14}. Posteriormente, diversos estudios compararon la eficacia de los fárma-

cos BB únicos o en combinación con diuréticos tiazídicos en relación con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECAs) y con calcioantagonistas (diltiazem). Ninguno de estos ensayos demostró una superioridad tanto de IECAs como de calcioantagonistas sobre el tratamiento basado en BB y tiazida^{15,18}. Sin embargo, más de dos tercios de los pacientes que comenzaron el tratamiento con BB finalizaron el periodo de estudio con la combinación de BB y tiazida, por lo que no se pudo saber el beneficio real del tratamiento con BB.

Estudios posteriores han demostrado que la terapia basada en un fármaco BB reporta un menor beneficio que la terapia con otros grupos farmacológicos como calcioantagonistas o antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II). En este sentido, el estudio ASCOT evaluó la eficacia de un tratamiento basado en atenolol versus amlodipino. El tratamiento con atenolol se asoció a un incremento del 14% y 23% del riesgo de eventos coronarios e ictus, respectivamente¹⁹. Previamente, el estudio LIFE mostró un aumento relativo de mortalidad e ictus en los pacientes tratados con atenolol en comparación con losartán²⁰.

Varios metanálisis recientes han confirmado la falta de eficacia de los BB en el escenario de la HTA no complicada. Comparados con placebo, los BB no han mostrado un beneficio en términos de reducción de mortalidad e infarto^{21,22}. El único beneficio absoluto del tratamiento antihipertensivo basado en BB es la reducción del riesgo de presentar ictus; aunque en términos relativos esta eficacia es un 16% menor comparada con la eficacia de otros grupos farmacológicos^{21,22}.

Posibles causas que explican la relativa ineficacia de los betabloqueantes en hipertensión arterial no complicada

El atenolol es el BB más usado en los estudios englobados en la mayoría de los metanálisis (75% de los estudios)²². Debido a que los BB son un grupo heterogéneo de fármacos que difieren en la selectividad del receptor betaadrenérgico, la actividad simpaticomimética extrínseca y las capacidades de vasodilatación, las conclusiones derivadas de estos análisis deberían ser tomadas con cautela. Atenolol no es un BB altamente cardioselectivo, ya que 100 mg diarios bloquean el 80% de los receptores β_1 y el 25% de los receptores β_2 , en contraste con bisoprolol que posee una capacidad de bloqueo sobre este último virtualmente nula²³. El bloqueo del receptor β_2 provoca una vasoconstricción periférica que puede subyacer a la limitada eficacia antihipertensiva, el deficiente control de la tensión arterial de 24h, la nula capacidad para el descenso de la tensión arterial central y la elevada incidencia de efectos dismetabólicos, fenómenos que podrían justificar la baja eficacia de atenolol en el escenario de la HTA no complicada.

Modesto efecto antihipertensivo. Aunque atenolol disminuye las cifras de tensión arterial con respecto a placebo, su eficacia es subóptima si la comparamos con la de otros grupos de fármacos antihipertensivos²². En el estudio LIFE el objetivo de tensión arterial se alcanzó en menos de la mitad de los pacientes randomizados al brazo de tratamiento con BB, mientras que este porcentaje no llegó ni al 10% en los pacientes que tomaban BB en monoterapia²⁰. El estudio ASCOT-BPLA puso de manifiesto una superioridad de amlodipino con respecto a atenolol para el control de la

tensión arterial, lo que pudo explicar parcialmente la reducción de eventos observado en el grupo de pacientes tratados con amlodipino¹⁹. El relativo antagonismo sobre el receptor β_2 observado con atenolol podría justificar estos resultados, ya que la eficacia observada con un BB altamente cardioselectivo como bisoprolol (5-10 mg diarios) provoca un efecto análogo al de un IECA sobre las resistencias vasculares periféricas²³, desciende la tensión arterial

TABLA 1. Efectos de los diferentes fármacos antihipertensivos sobre el sistema nervioso simpático a diferentes niveles

	Acción sobre el SNS central	Acción sobre el SNS periférico	Acción sobre el SNS cardiaco
Simpaticolíticos centrales	↓↓	↓↓	↓
α -Bloqueantes	↑ / =	↓↓	=
Diuréticos tiazídicos	↑	↑↑	=
Antialdosterónicos	↓	↓	=
β -Bloqueantes	↓↓	↓	↓↓
Calcioantagonistas (VMC)	↑↑	↑	↑↑
Calcioantagonistas (VML)	↓ / =	↓ / =	↑
IECAs	↓	=	=
ARA-II	↓	↓	=

SNS: Sistema nervioso simpático; IECAs: Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; ARA-II: Antagonistas del receptor de la angiotensina II; VMC: Vida media corta; VML: Vida media larga; =: sin efecto; ↓: reducción; ↓↓: reducción marcada; ↑: incremento; ↑↑: marcado incremento.

Tomado de Grassi G¹

más eficazmente que atenolol²⁴ y es más eficaz que otros fármacos antihipertensivos en ciertos escenarios en los cuáles predomina una hiperactivación simpática, como sucede en individuos jóvenes²⁵.

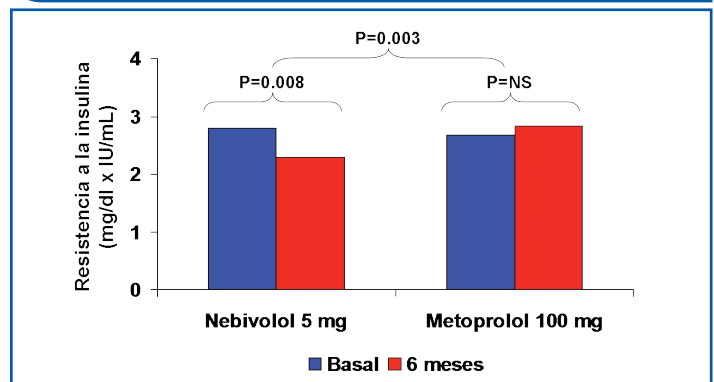
Control de la tensión arterial de 24 horas. La ausencia del descenso nocturno de la tensión arterial se encuentra íntimamente ligado a la actividad simpático-adrenérgica y se relaciona con la mayor aparición de eventos cardiovasculares⁴. Por lo tanto, el control circadiano de la tensión arterial es particularmente importante en las primeras horas, en las que aparece un pico de actividad adrenérgica. Aunque las cifras de tensión arterial diurnas no se modifiquen sustancialmente, un descenso adecuado de la tensión arterial nocturna puede dar como resultado en un descenso marcado de los eventos cardiovasculares. En este sentido, únicamente en un tercio de los pacientes tratados con atenolol se logra un adecuado control de la tensión arterial de 24 horas, mientras que este porcentaje es del 78% en los pacientes tratados con bisoprolol²³.

Ineficacia para la reducción de la tensión arterial central. El estudio ASCOT-CAFÉ sugirió que la tensión arterial central se relaciona mejor con la aparición de eventos cardiovasculares como ictus o infarto de miocardio, que la medida de la tensión arterial braquial²⁶. Este estudio evaluó la eficacia de atenolol frente a amlodipino en el control de la tensión arterial central en sujetos hipertensos con al menos otros tres factores de riesgo adicionales. Aunque la diferencia en el descenso de la tensión arterial braquial fue discretamente inferior en los pacientes tratados con amlodipino (0.7 mmHg), el descenso de la tensión arterial central fue mucho mayor (4.3 mmHg) en éstos que en los tratados con atenolol, lo cual puede explicar la gran reducción de eventos, sobre todo ictus, observado en el grupo de amlodipino. El relativo antagonismo sobre los receptores β₂ adrenérgicos podría nuevamente subyacer a

este fenómeno, a través de un empeoramiento relativo de la compliance vascular. En este sentido, tanto los BB con actividad vasodilatadora (nebivolol, pindolol o celiprolol) como los BB altamente cardioselectivos (bisoprolol), mejoran la elasticidad vascular y presumiblemente podrían ser más eficaces que atenolol para descender la tensión arterial central²³.

Efectos dismetabólicos secundarios. El uso de BB se asocia a la aparición de intolerancia hidrogenocarbónica, mayor incidencia de diabetes mellitus y dislipemia.

Figura 3. Efectos comparativos de nebivolol y metoprolol sobre la resistencia a la insulina



Adaptado de Taylor²⁰

TABLA 2. Condiciones que favorecen el uso de unos fármacos antihipertensivos frente a otros según las actuales recomendaciones de la Sociedad Europea de Cardiología²⁶

Tiazidas	Betabloqueantes	Calcioantagonistas dihidropiridínicos	Calcioantagonistas no dihidropiridínicos
Ancianos Hipertensión sistólica insuficiencia cardíaca Hipertensión en negros	Angina Postinfarto Insuficiencia cardíaca Taquiarritmias Glaucoma Disección aórtica Embarazo	Ancianos Hipertensión sistólica Angina Hipertrofia VI Aterosclerosis carotídea Aterosclerosis coronaria Embarazo Hipertensión en negros	Angina Aterosclerosis carotídea Taquicardia supraventricular
IECA	ARA-II	Diuréticos antialdosterónicos	Diuréticos de asa
Insuficiencia cardíaca Disfunción VI Postinfarto Neuropatía diabética Hipertrofia VI Aterosclerosis carotídea Microalbuminuria Fibrilación auricular Síndrome metabólico	Insuficiencia cardíaca Postinfarto Nefropatía diabética Microalbuminuria Hipertrofia VI Fibrilación auricular Síndrome metabólico Tos inducida por IECA	Insuficiencia cardíaca Postinfarto	Insuficiencia cardíaca Enfermedad renal crónica terminal

VI: Ventricular izquierda; IECA: Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; ARA-II: Antagonistas del receptor de la angiotensina II.

El riesgo relativo de desarrollar diabetes mellitus comparado con otros grupos farmacológicos fluctúa entre el 17 y el 30% según las series²⁷. Además, el tratamiento con BB se asocia a un aumento de las cifras de triglicéridos de hasta el 50% y un descenso en las partículas de colesterol HDL del 20%²⁸. Estos efectos están profundamente relacionados con un déficit de perfusión tisular musculoesquelética y visceral secundaria al bloqueo de los receptores β_2 . Este fenómeno puede ser evitado con el uso de BB altamente cardiosselectivos²⁹ (bisoprolol) o BB con actividad vasodilatadora, como el nebivolol³⁰ (Fig. 3).

Escenarios propicios para el uso de beta-bloqueantes en hipertensión arterial

A pesar de que el uso de BB en el escenario de la HTA no complicada sigue siendo controvertido, en el contexto de la HTA asociada a enfermedad cardiovascular establecida constituye un tratamiento de primera línea. Este hecho viene recogido en las actuales guías de práctica clínica de las principales sociedades científicas (Tabla 2)^{31,32}. Además de en estos escenarios, el uso de BB podría ser una opción útil en el primer eslabón del tratamiento farmacológico en individuos jóvenes, en los cuáles suele existir un predominio de la actividad simpático-adrenérgica.

Hipertensión arterial y enfermedad arterial coronaria

La presencia de enfermedad arterial coronaria provoca un descenso relativo de la oferta de oxígeno en condiciones de alta demanda. La reducción de la tensión arterial y de la frecuencia cardiaca a través del bloqueo selectivo sobre el receptor β_1 , conlleva un descenso de la demanda de oxígeno en este grupo de pacientes relacionado con una reducción

de eventos cardiovasculares^{31,32}. La superioridad de los BB en este escenario fue puesta de manifiesto por el estudio TIBBS³³. En el mismo, los pacientes tratados con bisoprolol experimentaron una menor tasa de mortalidad y un mayor control de la angina que los pacientes bajo tratamiento con nifedipino de acción prolongada. Los fármacos BB con actividad vasodilatadora, aumentan la reserva fraccional de flujo coronario a través de mecanismos mediados por óxido nítrico, mejorando la angina microvascular y silente en pacientes sin lesiones obstructivas epicárdicas³⁴.

Hipertensión arterial e infarto de miocardio

Los BB constituyen un grupo farmacológico de primera elección en pacientes hipertensos tras la fase aguda de un infarto de miocardio^{31,32}. El beneficio sobre la mortalidad en este escenario ha sido ampliamente establecido por varios ensayos antiguos entre los que destacan el *Beta-blocker Heart Attack Trial*, *Gothenburg metoprolol Trial* y el *Norwegian timolol Trial*³⁵. Los mecanismos a través de los cuales ejercen esta protección son: la reducción de la demanda de oxígeno miocárdico, la mejora del flujo coronario al prolongar el tiempo de diástole, la reducción de ácidos grasos proarritmogénicos, la redistribución del flujo coronario hacia regiones subendocárdicas vulnerables, la reducción de la agregabilidad plaquetaria, el incremento del umbral de fibrilación ventricular, la reducción del tamaño del infarto, la reducción del riesgo de ruptura parietal y la reducción de la tasa de reinfarcto²³. Este beneficio parece ser dependiente del bloqueo de los receptores β_1 , ya que se ha observado una atenuación de estos efectos con fármacos BB que presentan actividad simpaticomimética intrínseca o que incrementan la síntesis de óxido nítrico²³.

Hipertensión arterial e insuficiencia cardiaca

La insuficiencia cardiaca constituye el estadio final del *continuum* cardiovascular y se caracteriza por una activación simpático-adrenérgica que ha servido como estímulo para el estudio de los BB en esta población. El ensayo de hasta seis tipos diferentes de BB en grandes estudios prospectivos aleatorizados ha permitido obtener información valiosa en esta población. Estos datos sugieren que la ausencia de actividad simpaticomimética intrínseca y el bloqueo selectivo de los receptores β_1 son los principales ingredientes de este beneficio (Tabla 3). El más reciente de estos estudios (CIBIS III³⁶) comparó la eficacia de bisoprolol frente a enalapril como

TABLA 3. Eficacia de los distintos betabloqueantes en insuficiencia cardiaca en relación con la actividad simpaticomimética intrínseca

Betabloqueantes con ISA		Betabloqueantes sin ISA	
Fármaco	Efecto	Fármaco	Efecto
Xamoterol	Incremento de la mortalidad de hasta el 250% en estadios avanzados	Carvedilol	Descenso significativo de la mortalidad en torno al 35%
Bucindolol	Reducción no significativa del 10% (incrementa la mortalidad en estadios avanzados)	Bisoprolol	
Nebivolol	Reducción no significativa de la mortalidad del 12%	Metoprolol (succinato)	

ISA: Actividad Simpaticomimética Intrínseca.

Tomado de Cruickshank²³

primer eslabón terapéutico en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica. El tratamiento con bisoprolol no se mostró inferior a enalapril en el global de la población, se asoció a un descenso significativo de la tasa de muerte súbita y redujo el objetivo compuesto de mortalidad y hospitalización significativamente en los sujetos con mayor disfunción sistólica.

Hipertensión arterial y disección de aorta

Aunque la disección de aorta es una patología de manejo eminentemente quirúrgico, el control de la tensión arterial es el primer objetivo del tratamiento en todos los casos y el único en aquellos en los que inicialmente se opta por un manejo conservador. La prioridad fundamental es mantener una tensión arterial sistólica entre 100-120 mmHg que logre estabilizar la disección y evitar la ruptura aórtica. Además, es necesario limitar el ritmo cardíaco y la contractilidad del ventrículo izquierdo para disminuir la relación dP/dt , por lo que el uso de fármacos BB como esmolol, labetalol o metoprolol se constituyen como el primer eslabón terapéutico³⁷.

Hipertensión arterial y fibrilación auricular

La HTA es el principal factor etiológico de la fibrilación auricular, actúa como factor desencadenante de episodios paroxísticos y juega un papel determinante a través del desarrollo de disfunción diastólica, hipertrofia ventricular izquierda y dilatación auricular. El binomio de HTA y fibrilación auricular es causa de un número importante de hospitalizaciones. Los BB tienen en esta situación clínica doble papel, por una parte el descenso de HTA, y por otro la reducción de nuevos episodios paroxísticos y el control de frecuencia cardíaca en el caso de la fibrilación auricular permanente³¹.

Hipertensión arterial y embarazo

La necesidad de tratamiento antihipertensivo en el embarazo emerge en dos escenarios diferenciados en los cuáles los fármacos BB constituyen una terapia de primera línea por su seguridad y eficacia. En el manejo agudo de la HTA severa se requiere el uso de fármacos por vía endovenosa de acción rápida. En este contexto el labetalol ha mostrado una eficacia y seguridad comparable a otros fármacos como nicardipino o metildopa³⁸. En una fase estable algunos BB de acción larga como el pindolol o el metoprolol han mostrado un perfil de seguridad aceptable³⁹. Sin embargo hay que tener en cuenta que todos los BB atraviesan la placenta y que la seguridad de algunos es muy controvertida. En este sentido los BB no selectivos como el propranolol se relacionan con parto prematuro, retraso del crecimiento fetal, apneas neonata-

les, hipoglucemias y bradicardia fetal. Otros fármacos β 1-selectivos como el atenolol también se han relacionado con algunos de estos efectos⁴⁰.

Hipertensión arterial en individuos jóvenes

El desarrollo de HTA en individuos jóvenes está profundamente asociado a un incremento de la actividad del sistema nervioso simpático¹. Por lo tanto, desde un punto de vista teórico el tratamiento con BB podría ser especialmente útil en esta población. Aunque existen pocos estudios que analicen el efecto de los BB sobre la morbimortalidad en pacientes jóvenes hipertensos, un reciente análisis sobre dos estudios que engloban más de once mil pacientes hipertensos con una edad media de 52 años, puso de manifiesto una reducción significativa del endpoint combinado de muerte, ictus o infarto de miocardio a favor del tratamiento BB frente a placebo, y no se observó una inferioridad sobre otros fármacos antihipertensivos. Un elegante estudio con un diseño de *crossover* mostró una superioridad de bisoprolol sobre amlodipino, doxazosina, lisinopril y bendroflumetazida²⁵. Adicionalmente, las cifras de tensión arterial más bajas se registraron en el grupo de pacientes en los que bisoprolol fue el mejor fármaco (Tabla 4).

Conclusión

La hiperactivación simpático-adrenérgica juega un rol fundamental en todas las etapas de la enfermedad cardiovascular. Aunque los BB no constituyen un grupo farmacológico de primera línea para el manejo de la HTA no complicada, el uso de los mismos sigue teniendo un papel crucial en el tratamiento de pacientes hipertensos que presentan enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca o fibrilación auricular. El bloqueo selectivo del receptor β 1-adrenérgico es el mecanismo que justifica el beneficio observado en estos escenarios. Por otro lado, a través de un

TABLA 4. Eficacia de diversos fármacos antihipertensivos

Fármaco	Nº de pacientes*	Edad media (años)	TA de 24h (mmHg)**
Amlodipino	5	49	144/95
Doxazosina	4	46	154/102
Lisinopril	10	47	136/89
Bisoprolol	13	43	135/89
Bendrofluazida	2	52	148/99

* Número de pacientes en los que el fármaco fue más eficaz;

** Tensión arterial de horas alcanzada tras el tratamiento con el fármaco más eficaz.

Estudio de diseño *crossover* sobre 34 pacientes hipertensos jóvenes²⁵

perfil hemodinámico diferente, de la mejora de la función endotelial y de la ausencia de efectos dismetabólicos, los BB cardioselectivos como bisoprolol y aquellos que poseen actividad vasodilatadora, podrían ser efectivos en escenarios clásicamente controvertidos para el uso de los mismos. Estos hallazgos justifican la necesidad de la realización de nuevos estudios que evalúen la eficacia de BB con diferentes propiedades farmacodinámicas en las etapas del *continuum* cardiovascular.

Bibliografía

- Grassi G. Sympathetic neural activity in hypertension and related diseases. *Am J Hypertens*. 2010;23:1052-60.
- Julius S, Krause L, Schork NJ, Mejia AD, Jones KA, van de Ven C, et al. *J Hypertens*. 1991;9:77-84.
- Grassi G, Cattaneo BM, Seravalle G, Lanfranchi A, Mancia G. Baroreflex control of sympathetic nerve activity in essential and secondary hypertension. *Hypertension*. 1998;31:68-72.
- Grassi G, Seravalle G, Quarti-Trevano F, Dell'Oro R, Bombelli M, Cuspidi C, et al. Adrenergic, metabolic, and reflex abnormalities in reverse and extreme dipper hypertensives. *Hypertension*. 2008;52:925-31.
- Greenwood JP, Scott EM, Stoker JB, Mary DA. Hypertensive left ventricular hypertrophy: relation to peripheral sympathetic drive. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:1711-7.
- Burns J, Sivananthan MU, Ball SG, Mackintosh AF, Mary DA, Greenwood JP. Relationship between central sympathetic drive and magnetic resonance imaging-determined left ventricular mass in essential hypertension. *Circulation*. 2007;115:1999-2005.
- Strand AH, Gudmundsdottir H, Os I, Smith G, Westheim AS, Bjørnerheim R, et al. Arterial plasma noradrenaline predicts left ventricular mass independently of blood pressure and body build in men who develop hypertension over 20 years. *J Hypertens*. 2006;24:905-13.
- Delacrétaiz E, Hayoz D, Hutter D, Allemann Y. Radial artery compliance in response to mental stress in normotensive offspring of hypertensive parents. *Clin Exp Hypertens*. 2001;23:545-53.
- Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, Garberg V, Lura D, Francis GS, et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1984;311:819-23.
- Rouleau JL, Packer M, Moyé L, de Champlain J, Bichet D, Klein M, et al. Prognostic value of neurohumoral activation in patients with an acute myocardial infarction: effect of captopril. *J Am Coll Cardiol*. 1994;24:583-91.
- Sander D, Winbeck K, Klingelhöfer J, Ethen T, Conrad B. Prognostic relevance of pathological sympathetic activation after acute thromboembolic stroke. *Neurology*. 2001;57:833-8.
- Thomas JA, Marks BH. Plasma norepinephrine in congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 1978;41:233-43.
- Dahlöf B, Lindholm LH, Hansson L, Scherstén B, Ekblom T, Wester PO. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet*. 1991;338:1281.
- Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA*. 1991;265:3255-64.
- Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, Dahlöf B, Lanke J, Scherstén B, 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.
- Black HR, Elliott WJ, Grandits G, Grambsch P, Lucente T, White WB, et al. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial. *JAMA*. 2003;289:2073-82.
- Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Syvertsen JO, et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet*. 2000;356:359-65.
- Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet*. 1999;353:611-6.
- 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.
- Devereux RB, Dahlöf B, Gerds E, Boman K, Nieminen MS, Papademetriou V, et al. Regression of hypertensive left ventricular hypertrophy by losartan compared with atenolol: the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) trial. *Circulation*. 2004;110:1456-62.
- 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.
- Wiyongse CS, Bradley H, Mayosi BM, Maroney R, Mbewu A, Opie LH, et al. Beta-blockers for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;CD002003.
- Cruickshank JM. Are we misunderstanding beta-blockers. *Int J Cardiol*. 2007;120:10-27.
- Neutel JM, Smith DH, Ram CV, Kaplan NM, Papademetriou V, Fagan TC, et al. Application of ambulatory blood pressure monitoring in differentiating between antihypertensive agents. *Am J Med*. 1993;94:181-7.
- Deary AJ, Schumann AL, Murfet H, Haydock SF, Foo RS,

- Brown MJ. Double-blind, placebo-controlled crossover comparison of five classes of antihypertensive drugs. *J Hypertens.* 2002;20:771-7.
26. Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation.* 2006;113:1213-25.
27. 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.
28. Weir MR, Moser M. Diuretics and beta-blockers: is there a risk for dyslipidemia? *Am Heart J.* 2000;139:174-83.
29. Fogari R, Zoppi A. The clinical benefits of beta-1 selectivity. *Rev. Contemp Pharmacother* 1997;8:45-54.
30. Taylor AA, Bakris GL. The role of vasodilating beta-blockers in patients with hypertension and the cardiometabolic syndrome. *Am J Med.* 2010;123:S21-6.
31. Mansia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 ESH-ESC 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). *Blood Press.* 2007;16:135-232.
32. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension.* 2003;42:1206-52.
33. Von Arnim T. Prognostic significance of transient ischemic episodes: response to treatment shows improved prognosis. Results of the Total Ischemic Burden Bisoprolol Study (TIBBs) follow-up. *J Am Coll Cardiol.* 1996 ;28:20-4.
34. Galderisi M, D'Errico A. Beta-blockers and coronary flow reserve: the importance of a vasodilatory action. *Drugs.* 2008;68(5):579-90.
35. Ram CV. Beta-blockers in hypertension. *Am J Cardiol.* 2010;106:1819-25.
36. Willenheimer R, van Veldhuisen DJ, Silke B, Erdmann E, Follath F, Krum H, et al. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. *Circulation.* 2005;112:2426-35.
37. Golledge J, Eagle KA. Acute aortic dissection. *Lancet.* 2008;372:55-66.
38. Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S. Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006:CD001449.
39. Sibai BM. Chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2002;100:369-77.
40. Lydakis C, Lip GY, Beevers M, Beevers DG. Atenolol and fetal growth in pregnancies complicated by hypertension. *Am J Hypertens.* 1999;12:541-7.