

## Los betabloqueadores y su adecuado uso en pacientes con dislipidemia

### *Beta blockers and their appropriate use in patients with dyslipidemia*

MSc. Dra. Marleni Hernández Parets<sup>a</sup>✉, Lic. Zoila Armada Esmore<sup>a</sup>, Dra. Lisset Jiménez Fernández<sup>a</sup> y Lic. Estrella M. Hernández Hurtado<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Farmacología. Universidad de Ciencias Médicas “Dr. Serafín Ruiz de Zárate Ruiz”. Santa Clara, Villa Clara, Cuba.

<sup>b</sup> Sectorial Municipal de Salud. Santa Clara, Villa Clara, Cuba.

Recibido: 22 de noviembre de 2012

Aceptado: 18 de diciembre de 2012

**Palabras clave:** Betabloqueadores, Hipertensión, Dislipidemia

**Key words:** Beta blockers, Hypertension, Dyslipidemia

#### Señor Editor:

Oates y Brown<sup>1</sup>, prestigiosos investigadores y estudiosos de la farmacología de los medicamentos hipotensores, plantean en su texto básico, que los betabloqueadores no selectivos, sin actividad mimética intrínseca, aumentan las cifras de triglicéridos en plasma, y disminuyen las lipoproteínas de alta densidad (HDL, por sus siglas en inglés) sin cambios en el colesterol total; mientras que los betabloqueadores con actividad simpaticomimética intrínseca (ASI), tienen poco o ningún efecto sobre los lípidos sanguíneos o aumentan la HDL, que desempeña funciones protectoras<sup>1,2</sup>. Sin embargo, hemos podido constatar que en la comunidad existe un sinnúmero de pacientes hipertensos con dislipidemia asociada, diabetes mellitus y cardiopatía isquémica, tratados con betabloqueadores como el propranolol (betabloqueador no selectivo) y atenolol. Este grupo, difiere grandemente en sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas, por lo que hemos podido observar una controversia muy importante en cuanto a su uso adecuado.

Las características farmacodinámicas de los betabloqueadores permiten distinguir varios tipos de fármacos, con influencias diferentes en el perfil cardiovascular. Los no cardioselectivos elevan los niveles plasmáticos de triglicéridos y disminuyen las HDL. Los efectos sobre los lípidos de los que son selectivos y además, tienen ASI, son prácticamente nulos; incluso,

los que tienen actividad alfa, presentan efectos favorables sobre el perfil lipídico<sup>1-4</sup>.

Este grupo de fármacos, cuando se utiliza sin tener presente el perfil lipídico de cada sujeto, puede afectar de forma sutil a aquellos pacientes que padecen de un trastorno a este nivel. Sabemos que en estos momentos, en el nivel primario de salud, estos estudios no se pueden realizar por su elevado costo<sup>5</sup>, pero es preciso que se tenga presente la clasificación de los bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos para hacer el uso más adecuado en estos pacientes, pues según nuestro criterio se hace un uso indiscriminado de dichos fármacos, no solo en los hipertensos con trastornos lipídicos, sino también en aquellos con diabetes mellitus y cardiopatía isquémica.

Resulta fundamental establecer un abordaje terapéutico integral del paciente con varios factores de riesgo. Es muy importante tener en cuenta tanto las intervenciones que van a actuar de forma sinérgica en la disminución del riesgo cardiovascular, como aquellas que –pudiendo ser útiles en el tratamiento de uno de los factores de riesgo– pueden ser perjudiciales para otros e incluso para la evolución conjunta de la enfermedad cardiovascular. El objetivo debe ser siempre la elección del tratamiento óptimo para nuestros enfermos<sup>6</sup>.

Los pacientes se deben tratar de forma individualizada, pues en alguna medida los trastornos lipídicos

son factores de riesgo que debemos tener presente a la hora de indicar un betabloqueador o un diurético, grupos de fármacos que afectan desfavorablemente el perfil lipídico<sup>1,2,5</sup>.

Según el bloqueo de los receptores  $\beta$ -adrenérgicos, estos fármacos pueden clasificarse en:

- Cardioselectivos (relativa selectividad sobre los receptores  $\beta_1$ ): acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, metoprolol, nebivolol.
- B-bloqueadores inespecíficos o no selectivos: propranolol, nadolol, timolol, Alprenolol, bopindolol, carteolol, penbutolol.
- Con actividad bloqueadora  $\alpha$  y  $\beta$  adrenérgica: labetalol, carvedilol, celiprolol.

Además de la selectividad sobre los receptores  $\beta$ , también es importante tener presente la ASI, o sea que son capaces de estimular primeramente el receptor y después bloquearlo. Los siguientes fármacos poseen ASI: acebutolol, alprenolol, bopindolol, carteolol, penbutolol, pindolol<sup>1-4</sup>.

Según Mancía *et al.*<sup>7</sup> estos fármacos no son considerados de elección en el tratamiento inicial de la hipertensión arterial (HTA), al existir alteraciones en el perfil lipídico, pues causan aumento de los triglicéridos plasmáticos al inhibir la activación de la lipasa, hormona sensible en adipositos, y al disminuir la lipólisis y la liberación de ácidos grasos, disminuyen las HDLc e incrementan las LDLc (lipoproteínas de baja densidad, por sus siglas en inglés), estos efectos se asocian al bloqueo  $\beta_2$ <sup>1,2,8</sup>.

La mayoría de los tratamientos crónicos con estos fármacos producen aumento de los triglicéridos y disminución de las HDLc, el efecto es menor con los cardioselectivos aunque también pueden aparecer. El carvedilol y el celiprolol son los que presentan menor efecto sobre los lípidos<sup>1-3</sup>.

Algunos  $\beta$ -bloqueadores cardioselectivos, como el nebivolol y el carvedilol, pueden ser bien tolerados sin afectar el control de la glicemia y mejorar algunos componentes del síndrome metabólico, al normalizar el perfil lipídico en sujetos dislipidémicos<sup>1,2,4</sup>.

Algunos autores prefieren los antagonistas  $\alpha_1$ , como el prazosin, doxazosina y terazosin. La doxazosina reduce los niveles de triglicéridos, colesterol total, LDL y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL, por sus siglas en inglés). Además eleva los niveles de HDL y la relación colesterol total/HDL. Estos efectos parece que se mantienen además, con la asociación de diuréticos

y  $\beta$ -bloqueadores<sup>1,2,9</sup>.

No obstante, es importante recordar una vez más el tratamiento global e individualizado del paciente con enfermedad cardiovascular. Si bien es cierto que ante la posibilidad de una terapia con dos antihipertensivos de igual eficacia se escogería aquel que produzca variaciones más beneficiosas en el perfil lipídico<sup>6</sup>, no se debe olvidar que ésta no es la única opción, existe la alternativa de elegir el fármaco de mayor eficacia en el control de la HTA (aun cuando condicione un perfil menos preferible) y asociar, si son necesarias, otras medidas terapéuticas que mejoren la dislipidemia<sup>10</sup>. Por ejemplo, en un paciente con HTA de difícil control puede ser necesario el uso de una tiazida; en uno con antecedentes de insuficiencia cardíaca se puede elegir un  $\beta$ -bloqueador, o un diurético de asa; tal vez simplemente los efectos secundarios de otras medicaciones antihipertensivas hayan restringido nuestra elección a fármacos más perjudiciales para la dislipidemia. En estos casos será recomendable vigilar la repercusión sobre sus niveles de colesterol y triglicéridos, y tratar, si es necesario, dichas alteraciones con otras medidas higiénico-dietéticas<sup>11</sup>.

Según Lavie *et al.*<sup>12</sup>, la Sociedad Británica de Hipertensión (*British Society of Hypertension*) en su algoritmo de tratamiento ha retirado los  $\beta$ -bloqueadores de la primera línea para la HTA, tal como se expone en las recientes recomendaciones del *National Institute for Health and Clinical*. Se plantea textualmente: "Los  $\beta$ -bloqueadores no son fármacos preferentes en el tratamiento inicial de la HTA, pero son una alternativa a los bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona en pacientes de edad inferior a 55 años, si estos últimos fármacos no son bien tolerados"<sup>12</sup>.

Los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) pudieran ser una opción terapéutica en el tratamiento de los pacientes hipertensos con trastornos lipídicos. Este grupo de fármacos tiene un leve efecto beneficioso, al parecer mediado por una disminución de la insulinoresistencia, la elevación de las HDL y el descenso del nivel de triglicéridos. Esta acción se ha comprobado fundamentalmente en pacientes quienes los IECA se asocian al tratamiento con diuréticos, aunque dichas modificaciones no han sido demostradas en todos los estudios y tampoco ha podido demostrarse un efecto de clase en la modificación lipídica de los IECA<sup>1,2,4,5,13</sup>. Pudiera decirse también que son de uso adecuado en el tratamiento de la HTA, cuando existe una dislipidemia asociada. Por otra

parte, en el caso de los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II), por su reciente aparición en la práctica clínica, no existe una gran información; sin embargo, su efecto parece ser neutro en cuanto al perfil lipídico<sup>14</sup>.

Es de gran valor destacar que los pacientes hipertensos no son tratados con un solo grupo farmacológico, en muchos de los casos tienen asociado un diurético que también puede afectar el perfil lipídico<sup>1,2</sup>. Desde hace años es conocida la influencia negativa de los diuréticos en este aspecto; no obstante, la mayoría de los estudios encontraron dicha asociación con dosis superiores a las actualmente recomendadas en la mayoría de los pacientes para el tratamiento de la HTA. Los diuréticos tiazídicos elevan las cifras de LDL y triglicéridos y al parecer sucede lo mismo con los diuréticos de asa. Es posible que la indapamida y la torasemida tengan un menor efecto sobre los perfiles lipídicos<sup>1,2,5</sup>.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Oates JA, Brown NJ. Antihipertensores y farmacoterapia de hipertensión. En: Hardman JG, Limbird LE. Goodman Gilman: las Bases farmacológicas de la terapéutica. 10ma ed. México: McGraw Hil; 2003. p. 881-910.
- Yodú Ferral N. Fármacos que actúan sobre el sistema cardiovascular. Hipertensión arterial. En: Morón Rodríguez FJ, Borroto Regalado R, Calvo Barbado DM, Cires Pujol M, Cruz Barrios MA, Fernández García A, *et al.* Farmacología clínica. La Habana: ECIMED; 2010. p. 1-34.
- Torp-Pedersen C, Metra M, Charlesworth A, Spark P, Lukas MA, Poole-Wilson PA, *et al.* Effects of metoprolol and carvedilol on pre-existing and new onset diabetes in patients with chronic heart failure: data from the Carvedilol or metoprolol European Trial (COMET). *Heart*. 2007;93:8968-73.
- Kaiser T, Heise T, Nosek L, Eckers U, Sawicki PT. Influence of nebivolol and enalapril on metabolic parameters and arterial stiffness in hypertensive type 2 diabetic patients. *J Hypertens*. 2006;24(7):1397-403.
- Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106(25):3143-421.
- Webb AJ, Fischer U, Mehta Z, Rothwell PM. Effects of antihypertensive-drug class on interindividual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2010;375(9718):906-15.
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, *et al.* 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2007;25(6):1105-87.
- Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, *et al.* Reappraisal of european guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens*. 2009;27(11):2121-58.
- Shrivastava A, Gupta VB. Stability-Indicating RP-HPLC Method for the simultaneous determination of Prazosin, Terazosin, and Doxazosin in pharmaceutical formulations. *Sci Pharm*. 2012;80(3):619-31.
- De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, *et al.* European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J Cardio Prev Rev*. 2003;10(4):S1-S10.
- Poulter NR, Dobson JE, Sever PS, Dahlöf B, Wedel H, Campbell NR, *et al.* Baseline heart rate, antihypertensive treatment, and prevention of cardiovascular outcomes in ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial). *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(13):1154-61.
- Lavie CJ, Messerli FH, Milani RV. Beta-blockers as first-line antihypertensive therapy. The crumbling continues. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(13):1162-4.
- Actualización en el tratamiento de la hipertensión arterial. BOLCAN [Internet]. 2011 [citado 5 Ene 2012];3(3):[aprox. 8 p.]. Disponible en: [http://www2.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/content/ee6b9302-a3cf-11e0-9610-f1717f4d08a3/bolcan\\_HTA\\_11.pdf](http://www2.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/content/ee6b9302-a3cf-11e0-9610-f1717f4d08a3/bolcan_HTA_11.pdf)
- Los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA-II) en el manejo de los pacientes hipertensos [Internet]. Santa Fe: Medicinapreventiva. Disponible en: <http://www.medicinapreventiva.com.ve/articulos/>

[antagonistas de los receptores de angiotensina II.htm](#)

15. O'Brien E, Barton J, Nussberger J, Mulcahy D, Jensen C, Dickerson P, et al. Aliskiren reduces blood

pressure and suppresses plasma renin activity in combination with a thiazide diuretic, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, or an angiotensin receptor blocker. *Hypertension*. 2007;49(2):276-84.

## Turbulencia de la frecuencia cardíaca: un parámetro útil en la predicción de muerte súbita cardíaca

### *Heart rate turbulence: a useful parameter in predicting sudden cardiac death*

Lic. Raimundo Carmona Puerta<sup>a</sup>✉ y Dr. Yaniel Castro Torres<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Electrofisiología Cardíaca Clínica y Estimulación. Cardiocentro "Ernesto Che Guevara". Villa Clara, Cuba.

<sup>b</sup> Facultad de Medicina. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. "Dr. Serafín Ruiz de Zárate Ruiz". Villa Clara, Cuba.

Recibido: 29 de noviembre de 2012  
Aceptado: 14 de enero de 2013

**Palabras clave:** Turbulencia de la frecuencia cardíaca, Muerte súbita cardíaca, Prevención  
**Key words:** Heart rate turbulence, Sudden cardiac death, Prevention

#### Sr. Editor:

La prevención de la muerte súbita cardíaca (MSC) constituye uno de los más importantes desafíos de la cardiología moderna. Durante años se han identificado algunas variables, con mayor o menor validez en la práctica clínica, que aumentan el riesgo de sufrir MSC. En 1999, Schmidt *et al.*<sup>1</sup> publicaron un artículo en el cual desarrollaron un nuevo concepto que denominaron turbulencia de la frecuencia cardíaca (TFC). Esta describe las fluctuaciones fisiológicas del ritmo cardíaco que se desarrollan secundaria a una extrasístole ventricular (EV). Dichos cambios son la aceleración inicial del ritmo seguido de su desaceleración. Aunque estas modificaciones habían sido planteadas previamente<sup>2</sup>, estos investigadores lograron cuantificarlas por primera vez. Se plantea que la TFC es una medida de la respuesta autonómica del organismo luego de perturbaciones en la presión arterial, como consecuencia del desarrollo de la EV. Alteraciones en este parámetro tienen una relevante significación clínica, dado por su efectividad para predecir MSC luego de un infarto agudo de miocardio (IAM) y en otras enfermedades cardíacas.

La principal teoría que explica la TFC, es la que plantea que esta es una forma de arritmia sinusal ventrículo-fásica, que se desarrolla como consecuencia

de reflejos nerviosos secundarios a la EV. La aceleración inicial es el resultado de una inactivación vagal transitoria y una activación simpática en respuesta a una ineficiente contracción ventricular. Luego de este proceso aparece la desaceleración, debido al restablecimiento de las cifras de presión arterial como consecuencia del incremento en el llenado ventricular<sup>1-4</sup>.

#### Medición de la TFC

La medición de la turbulencia se realiza mediante el monitoreo de Holter. Las 2 mediciones más frecuentes utilizadas para obtener la TFC, son el inicio de la turbulencia (IT) y la pendiente de la turbulencia (PT). La primera se refiere a la aceleración del ritmo sinusal luego de la EV, mientras que la segunda permite medir la desaceleración que sigue a la aceleración inicial. En sujetos sanos, la aceleración del ritmo después del latido prematuro es caracterizada por valores del IT de valor negativo. El valor de referencia es 0 %. Valores de esta variable < 0 % indican aceleración, mientras que valores > 0 % se refieren a desaceleración. La presencia de valores positivos indica anormalidad. En el caso de la PT se han asignado cifras de 2,5 ms/R-R. Un valor por debajo de esta cifra es considerado anormal<sup>5</sup>.

$$IT = [(RR_1 + RR_2) - (RR_{-2} + RR_{-1})] * 100 / (RR_{-2} + RR_{-1})$$