

Serie

Tratamiento de la Hipertensión

Beneficios del Nebivolol en el Tratamiento de Pacientes Hipertensos con Diferentes Comorbilidades

Future Medicine
17(8):1421-1433, Jun 2021

Comentario crítico
Dr. Rodolfo Daniel La Greca



Beneficios del Nebivolol en el Tratamiento de Pacientes Hipertensos con Diferentes Comorbilidades

El nebivolol es un betabloqueante de tercera generación, cardioselectivo y con propiedades vasodilatadoras y antioxidantes, efectivo en el tratamiento de la hipertensión y sin efectos deletéreos sobre el metabolismo glucémico ni lipídico.

Introducción

La principal estrategia para reducir el riesgo cardiovascular (CV) asociado con la hipertensión arterial es la disminución de la presión arterial (PA) mediante diferentes fármacos antihipertensivos. No obstante, la adhesión al tratamiento es baja, por lo que las guías terapéuticas sugieren simplificar el tratamiento. Por ejemplo, las guías europeas proponen el uso preferencial de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o un bloqueante del receptor de angiotensina (BRA) en combinación con bloqueantes cálcicos (BC) o tiazidas, o bien ambos, como tratamiento central para la mayoría de los pacientes dadas las pruebas sobre la capacidad de estas clases de fármacos para reducir eventos CV y mejorar el pronóstico. Además, se recomienda el empleo de betabloqueantes (BB) en pacientes con enfermedades CV concomitantes, como insuficiencia cardíaca (IC), enfermedad coronaria (EC) y fibrilación auricular (FA). Entre los BB, los de tercera generación, cardioselectivos y con propiedades vasodilatadoras y antioxidantes, como el nebivolol, se asocian con beneficios particulares, con mayor protección CV vinculada con un perfil metabólico positivo.

La eficacia y tolerabilidad de los BB de tercera generación fue demostrada también en pacientes hipertensos con comorbilidades no CV, como diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o disfunción eréctil (DE), en quienes los agentes antiadrenérgicos convencionales están contraindicados o no son recomendados como primera elección.

Betabloqueantes en el tratamiento de la hipertensión

De acuerdo con las guías de la *European Society of Cardiology/European Society of Hypertension* (ESC/ESH), las 5 clases principales de antihipertensivos (IECA, BRA, BB, BC y diuréticos) tienen similar recomendación para el tratamiento de la hipertensión arterial, ya que reducen en forma efectiva la PA y previenen eventos CV, con similar eficacia respecto de la morbimortalidad CV. Los BB deberían indicarse en pacientes con hipertensión arterial y posible angina, luego del infarto de miocardio, IC con reducción de la fracción de eyección (ICFEr) y en mujeres en edad fértil. Estudios aleatorizados controlados y metanálisis demostraron que los BB reducen significativamente el riesgo de accidente cerebrovascular, IC y eventos CV en pacientes hipertensos.

Algoritmos terapéuticos

En pacientes con hipertensión no complicada, las guías ESC/ESH recomiendan tratamiento inicial con 2 fármacos, idealmente en un solo comprimido.

En pacientes hipertensos con EC, los BB son los componentes principales del tratamiento en combinación con bloqueantes del sistema renina-angiotensina o BC. El tratamiento de la hipertensión con diuréticos, BB, IECA o BRA demostró tener mayor impacto sobre la reducción del riesgo de aparición de IC e internación. Los IECA, los BRA, los BB o la espironolactona o la epleronona son igualmente efectivos para mejorar la evolución en pacientes con ICFEr. Si bien no está definido el mejor tratamiento en los casos de IC con fracción de eyección conservada, podría aplicarse el mismo abordaje.

La hipertensión predispone a arritmias, con mayor frecuencia FA. En pacientes con FA con frecuencia ventricular elevada, los BB o BC no dihidropiridínicos (diltiazem o verapamilo) son los agentes antihipertensivos recomendados. En pacientes con reducción de la función sistólica del ventrículo izquierdo (VI), los BB suelen estar indicados y podrían requerir combinación con digoxina. En pacientes con IC, los BB podrían prevenir la FA.

Perfil clínico y farmacológico de diferentes betabloqueantes

Entre los BB con efecto vasodilatador, el nebivolol tiene efectos favorables sobre la PA central, la rigidez aórtica y la disfunción endotelial, no presenta riesgo de aparición de diabetes y tiene mejor perfil de efectos adversos que otros BB. Los BB con efectos vasodilatadores, como el nebivolol y el carvedilol, parecen inducir mayor reducción de la PA carotídea, variabilidad de la PA y parámetros ecocardiográficos en estudios en animales.

Nebivolol

El nebivolol es un BB de tercera generación con alta selectividad por el bloqueo de receptores beta-1 y vasodilatación mediada por óxido nítrico, sin actividad simpática intrínseca ni actividad estabilizadora de membrana.

El nebivolol ha demostrado buenos resultados en el control de la hipertensión arterial en varios estudios, con pocos efectos adversos en comparación con placebo. Una revisión sistemática reciente que incluyó 12 465 pacientes con hipertensión arterial, mostró que en el abordaje de la PA sistólica, el nebivolol resultó superior frente a otros BB y diuréticos y no mostró diferencias

Tabla 1. Acciones de betabloqueantes de diferente generación sobre receptores adrenérgicos

Generación	Moléculas	Antagonismo β_1	Antagonismo β_2	Agonismo β_3	Antagonismo α
I	Propranolol	✓	✓	-	-
	Sotalol	✓	✓	-	-
	Nadolol	✓	✓	-	-
II	Atenolol	✓	-	-	-
	Metoprolol	✓	-	-	-
	Bisoprolol	✓	-	-	-
III	Carvedilol	✓	✓	-	✓
	Labetalol	✓	✓	-	✓
	Nebivolol	✓	-	✓	-

respecto de la eficacia, en comparación con BRA o BC. Con respecto a la PA diastólica, el nebivolol fue más eficaz que otros BB, BRA, diuréticos y BC. La tolerabilidad fue excelente, sin diferencias significativas respecto de la incidencia de efectos adversos para todas las dosis estudiadas, desde 1.25 hasta 40 mg/día, frente a placebo u otros fármacos antihipertensivos. El nebivolol fue mejor tolerado que el atenolol o el metoprolol.

Nebivolol en pacientes hipertensos con comorbilidad cardiovascular

Insuficiencia cardíaca

La IC se caracteriza por la activación del sistema nervioso simpático y del sistema renina-angiotensina, por lo que la inhibición de ambos constituye la base del tratamiento. Los BB demostraron reducir la mortalidad y las internaciones en pacientes con IC mediante la reducción de la respuesta adrenérgica, la mejoría del equilibrio autonómico y la reducción del estrés de la pared ventricular, y son recomendados en las guías ESC/ESH en pacientes con hipertensión arterial e IC. Los resultados del estudio SENIORS extendió las pruebas del beneficio del bloqueo beta en pacientes con IC ≥ 75 años, disfunción del VI leve o función ventricular conservada, y en aquellos con hipertensión arterial concomitante.

Enfermedad coronaria

Las guías ESC/ESH resaltan el papel de los BB en la IC y recomiendan bisoprolol, carvedilol, metoprolol y nebivolol para el tratamiento de los pacientes hipertensos con IC leve, moderada y grave de origen isquémico y no isquémico (recomendación IA). En el contexto de la IC, los BB contrarrestan la activación del sistema adrenérgico y también en forma indirecta el sistema renina-angiotensina, que intervienen en la progresión de la IC y el remodelado cardíaco. Además, los BB pueden ser beneficiosos en el contexto de la IC de etiología isquémica por efectos específicos sobre eventos isquémicos. Entre los BB, el nebivolol puede ser relevante en términos de acción antiisquémica. Esto deriva de la capacidad del nebivolol de estimular la producción de óxido nítrico. La vasodilatación coronaria con incremento del

flujo coronario y disminución de la activación de plaquetas y leucocitos, puede contribuir con la mejoría del perfil antiisquémico del nebivolol, no compartido por otros BB.

Fibrilación auricular

La hipertrofia del VI se asoció con aumento de la prevalencia de arritmias ventriculares en pacientes hipertensos. El tratamiento antihipertensivo puede retrasar o prevenir la aparición de arritmias cardíacas o de muerte súbita en individuos con hipertensión arterial. En particular, los fármacos con acción sobre la dispersión de la onda P (un predictor electrocardiográfico de la aparición de FA), pueden ser beneficiosos. El nebivolol resultó tan eficaz como el atenolol para mejorar la dispersión de la onda P en pacientes con hipertensión leve a moderada, lo que sugiere un posible efecto preventivo sobre la FA.

Nebivolol en pacientes hipertensos sin comorbilidades cardiovasculares

Los ventajas del nebivolol sobre otros BB lo tornan adecuado para ciertos grupos de pacientes con comorbilidades como enfermedades obstructivas de la vía aérea, diabetes tipo 2 o síndrome metabólico, así como en hombres sexualmente activos. La hipertensión arterial es la comorbilidad más frecuente en pacientes con EPOC, y ambas se asocian con riesgo CV elevado. Entre los BB, los de tercera generación tienen mayor afinidad por los receptores beta-1 adrenérgicos y, por ende, preservan en mayor medida la función respiratoria.

La hipertensión es frecuente en pacientes con diabetes tipo 1 y, en particular, con diabetes tipo 2. La disminución de la PA en pacientes con diabetes demostró reducir las complicaciones macrovasculares y microvasculares, la enfermedad renal terminal y la mortalidad. De acuerdo con las guías ESC/ESH, el tratamiento debe iniciarse con una combinación de 2 fármacos, un IECA o BRA con BC o diuréticos tiazídicos. Los BB pueden conferir una protección CV efectiva en pacientes con diabetes tipo 2, como resultado de la reducción de la PA. Los BB de tercera generación con efectos vasodilatadores demostraron producir mejoría en la evolución CV en diabéticos, sin

afectar el control glucémico y los niveles lipídicos. El nebivolol demostró mejorar la sensibilidad a la insulina y el estrés oxidativo, y tener efecto neutral o beneficioso sobre parámetros metabólicos, como lípidos y glucosa. En la práctica clínica, el nebivolol se relacionó con reducción significativa de la PA, así como con mejoría de la glucemia y de los niveles de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc). Otra ventaja del nebivolol en estos pacientes es la mejoría de la función endotelial, lo que puede contribuir con la reducción del riesgo CV en sujetos hipertensos.

La DE es más prevalente en pacientes hipertensos y suele conducir a discontinuación del tratamiento antihipertensivo. En contraste con las tiazidas, los BB convencionales o la clonidina, que pueden inducir o empeorar la disfunción sexual, los IECA, los BRA, los BC o los BB vasodilatadores pueden tener

efectos neutros o beneficiosos. El nebivolol, por medio de la vasodilatación dependiente de óxido nítrico, puede facilitar la erección y resultar más apropiado que otros BB en pacientes con hipertensión y DE.

Conclusiones

Las guías actuales de hipertensión arterial recomiendan el uso preferencial de BB para pacientes hipertensos con comorbilidades CV, como IC, EC y FA.

Dentro del grupo heterogéneo de BB, el nebivolol se destaca por sus efectos beneficiosos sobre la presión central, la función endotelial y la rigidez aórtica, así como por su perfil de tolerabilidad favorable que lo hace apropiado también para pacientes con comorbilidades no CV, como diabetes, EPOC o disfunción eréctil.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2022
www.siicsalud.com

Comentario crítico

El papel de los betabloqueantes en la hipertensión arterial según las guías de tratamiento actuales

Dr. Rodolfo Daniel La Greca

Médico, subjefe del Servicio de Cardiología, jefe de la Sección de Hipertensión Arterial, Hospital Médico Policial Churrucá Visca, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.
Ex Director del Consejo Argentino de Hipertensión Arterial, Sociedad Argentina de Cardiología (CAHTA).

La hipertensión arterial (HTA) es una enfermedad de etiología multifactorial, controlable, que disminuye la calidad y expectativa de vida. La presión arterial (PA) se relaciona de forma lineal, continua y positiva con el riesgo cardiovascular (RCV) y, por lo tanto, el objetivo fundamental del tratamiento antihipertensivo es disminuir la morbimortalidad cardiovascular (CV), cerebral y renal mediante el descenso de la PA. En el paciente con HTA es imprescindible tratar el riesgo global y no solamente la PA. En la elección de un fármaco antihipertensivo debe considerarse tanto su eficacia terapéutica (descenso tensional) como sus efectos preventivos CV y renales.

De acuerdo con las pautas de las guías europeas y argentinas de HTA, las cinco clases principales de antihipertensivos (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del receptor de angiotensina, betabloqueantes [BB], bloqueantes cálcicos y diuréticos) se recomiendan igualmente para el tratamiento de la hipertensión: todos reducen eficazmente la PA y previenen eventos CV, con una eficacia similar en términos de morbilidad y mortalidad CV global.

Los BB son fármacos útiles por sus propiedades antiarrítmicas, antiisquémicas y antihipertensivas. En los últimos años, se ha discutido el papel de los BB tradicionales, de primera o segunda generación, en el tratamiento de la HTA esencial no complicada, y se ha indicado que no deberían utilizarse como fármacos de primera elección en estos pacientes, a excepción de individuos jóvenes intolerantes a bloqueantes del sistema renina-angiotensina-aldosterona o con hipertonismo simpático comprobado.

Entre los principales cuestionamientos a la utilización de BB como fármacos de primera elección se encuentran las alteraciones metabólicas asociadas con su utilización, por ejemplo, el aumento de peso, las alteraciones en el metabolismo lipídico y, en comparación con otros antihipertensivos, el aumento de la incidencia de nuevos casos de diabetes mellitus. Estos efectos de los BB tradicionales no son extensibles a los BB con acciones vasodilatadoras de tercera generación; sin embargo, la falta de estudios con criterios de valoración duros generan un interrogante en ese aspecto. Las guías actuales reconocen las posibles ventajas de los BB en pacientes hipertensos con afecciones CV como insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria, fibrilación auricular e hiperactividad simpática en general, recomendando su uso preferencial en estos pacientes.

Entre los BB de tercera generación se encuentran los BB no selectivos β_1/β_2 , con un efecto vasodilatador periférico mediado por un bloqueo α_1 , como el carvedilol y el labetalol, y los BB que presentan bloqueo altamente selectivo de los receptores adrenérgicos β_1 y agonismo β_3 adrenérgico que estimula la producción de óxido nítrico (NO) secundaria a mayor actividad de la óxido nítrico sintasa, como el nebivolol. Esto coloca al nebivolol en una situación de preferencia ante otros BB, por sus propiedades vasodilatadoras y antioxidantes, que muestra beneficios particulares y proporciona mayor protección CV.

En pacientes hipertensos con comorbilidades CV, la estimulación de la producción de NO induce la dilatación coronaria con aumento del flujo sanguíneo coronario, así como una disminución de la activación plaquetaria, lo que contribuye al perfil antiisquémico del nebivolol, no compartido por otros BB. También está indicado en pacientes hipertensos con comorbilidades no CV como diabetes, enfermedades respiratorias obstructivas crónicas o disfunción sexual eréctil, en los que los BB tradicionales están contraindicados. Estudios sobre el nebivolol han demostrado que tiene efectos más favorables en la presión aórtica central, la rigidez aórtica y la disfunción endotelial.

Bibliografía sugerida

- Consenso Argentino de Hipertensión Arterial. *Rev Argent Cardiol* 86(suplem. 2):1-54, 2018.
- Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 26(3):215-225, 2005.
- Guía ESC/ESH 2018 sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial. *Rev Esp Cardiol* 72(2):160.e1-160.e78, 2019.
- Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 338:b1665, 2009.
- Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 366:1545-1553, 2005.
- Lopez-Sendon J, Swedberg K, McMurray J, The Task Force on Beta-Blockers of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. *Eur Heart J* 25:1341-1362, 2004.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)-British Hypertension Society (BHS). Clinical management of primary hypertension in adults. NICE clinical guideline 127, Ago 2011.
- Sharp RP, Gales BJ. Nebivolol versus other beta blockers in patients with hypertension and erectile dysfunction. *Ther Adv Urol* 9(2):59-63, 2017.
- Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 4. Effects of various classes of antihypertensive drugs—overview and meta-analyses. *J Hypertens* 33:195-211, 2015.
- Wiysonge CS, Bradley HA, Volmink J, Mayosi BM, Opie LH. Beta-blockers for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD002003, Ene 2017.