

Serie

Eficacia de los Betabloqueantes de Tercera Generación

Eficacia de los Betabloqueantes

Current Pharmaceutical Design
23(31):4658-4677, 2017

Efectos Metabólicos de los Betabloqueantes en los Pacientes Hipertensos

Current Hypertension Reports
19(3):1-10, 2017

Comentario crítico
Dr. Alberto Cafferata



Eficacia de los Betabloqueantes

El nebivolol es un bloqueante adrenérgico beta 1 selectivo de tercera generación que ejerce un antagonismo prolongado. También tiene propiedades vasodilatadoras debido a la estimulación del óxido nítrico.

Introducción

La eficacia y la seguridad de los betabloqueantes (BB) en el tratamiento de la hipertensión arterial (HTA) y otras enfermedades cardiovasculares se han establecido durante más de 50 años. Las actualizaciones recientes de las guías clínicas (*Joint National Committee* [JNC-8] y *National Institute for Health and Care Excellence* [NICE]) han ubicado a los BB como fármacos de segunda y tercera línea para el tratamiento de la HTA no complicada. Se reconoce que esta clase de medicamentos tiene propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas heterogéneas, que influyen tanto en su eficacia clínica como en la tolerabilidad al tratamiento de la HTA. Los BB no vasodilatadores convencionales (atenolol y metoprolol) son inferiores a los agentes antihipertensivos de primera línea (por ej., inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina [IECA]) en términos de cardioprotección, debido a la menor capacidad para disminuir la presión arterial (PA) central y su variabilidad, así como los efectos adversos sobre el metabolismo glucémico y lipídico. Las diferencias entre los BB también pueden determinar la habilidad para proteger a los pacientes de eventos cardiovasculares. El objetivo de la revisión fue discutir las diferentes propiedades de los BB, las diferencias entre los BB comunes y los de tercera generación, la justificación de su uso y los efectos benéficos de los BB de tercera generación, más allá de su papel como antihipertensivos.

Propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de los BB

Las diferencias farmacocinéticas son responsables de la gran diversidad entre los BB. Hay tres variantes clínicamente relevantes: biodisponibilidad, cardioselectividad y efectos hemo-

dinámicos, como se observa en la Tabla 1. El factor que más influencia la biodisponibilidad es la liposolubilidad, dado que los BB más lipofílicos tienen metabolismo de primer paso, que se vuelve más relevante si las dosis son bajas. Hay individuos que son metabolizadores rápidos y otros que son lentos, estos últimos alcanzan niveles plasmáticos más altos, con mayor probabilidad de efectos secundarios deseados y no deseados. Se ha demostrado que el nebivolol se comporta diferente a otros BB lipofílicos, ya que su efecto antihipertensivo (aunque no sus niveles plasmáticos) ha sido comparable entre diferentes metabolizadores. Este hallazgo puede explicarse por los efectos retenidos del bloqueo beta de algunos de sus metabolitos.

El bisoprolol, el metoprolol y el nebivolol tienen una vida media plasmática más larga y, por lo tanto, se pueden administrar una vez al día. Por otro lado, solo el 5% de la concentración plasmática de atenolol se une a las proteínas, mientras que BB como el carvedilol y el nebivolol tienen una unión a proteínas de hasta el 98%. A mayor liposolubilidad, mayor penetración en el sistema nervioso central, lo que podría asociarse con efectos adversos, como astenia, insomnio, pesadillas o depresión.

Los BB muestran diferentes propiedades farmacodinámicas, incluida la selectividad del receptor beta-1, la actividad simpaticomimética intrínseca (ISA, por su sigla en inglés), la actividad de estabilidad de la membrana celular y los efectos vasodilatadores, que influyen en su eficacia y seguridad clínica. Según su cardioselectividad y propiedades vasodilatadoras, se dividen en tres generaciones: los de primera generación, que incluyen agentes con actividad antagonista no específica en los receptores beta-1 y beta-2 (propranolol, nadolol, pindolol); los de segunda generación, que tienen mayor afinidad por el receptor beta-1 (atenolol, metoprolol, bisoprolol) que por el receptor beta-2, y

Tabla 1. Liposolubilidad, tasa de eliminación y biodisponibilidad de los principales betabloqueantes.

	Liposolubilidad	Tasa de eliminación	Biodisponibilidad
Atenolol	Baja	Renal	40
Bisoprolol	Intermedia	Renal/hepática	90
Bucindolol	Intermedia	Hepática	20-50
Carvedilol	Intermedia	Hepática	25
Celiprolol	Baja	Renal	50
Labetalol	Baja	Hepática	35
Metoprolol	Alta	Renal	65
Nadolol	Baja	Renal	30
Nebivolol	Intermedia	Hepática	10-95
Pindolol	Intermedia	Renal/hepática	90
Propranolol	Elevada	Hepática	35

Tabla 2. Resumen de las propiedades hemodinámicas y los efectos metabólicos entre los betabloqueantes tradicionales y los de tercera generación.

BB convencionales (metoprolol y atenolol)	Parámetro	BB de tercera generación (nebivolol, carvedilol)
↓↓	PA braquial	↓↓
↓↓	Frecuencia cardíaca	↓
=/↓	PA central	↓↓
=/↓	Variabilidad de la PA	↓↓
=/↑	Glucemia	=/↓
=/↑	Lípidos	=/↓
=/↑	Peso corporal	=/↓
=	Efectos antioxidantes	↑

BB, betabloqueantes; PA, presión arterial.

los de tercera generación, que comparten su capacidad de inducir vasodilatación. Este último grupo incluye tanto fármacos selectivos del receptor beta-1 (nebivolol y celiprolol) como antagonistas inespecíficos (carvedilol, bucindolol y labetalol). Hoy en día, se considera que los BB cardioselectivos tienen menos probabilidades de producir vasoconstricción y broncoconstricción que los BB no selectivos, y podrían ser más seguros en pacientes con asma. En algunos enfermos, los BB no selectivos, debido al bloqueo de la vasodilatación mediada por receptores beta-2, pueden aumentar la reactividad de la PA y la PA en reposo. Algunos BB tienen ISA, por lo que la disminución de la PA se asocia con una reducción más baja en el gasto cardíaco y la frecuencia cardíaca, en comparación con los BB sin esta propiedad. Se postula que los BB con ISA pueden ser más seguros en algunos pacientes con infarto agudo de miocardio.

A diferencia de otros BB, los vasodilatadores no producen aumento de la resistencia periférica, por lo que muestran un perfil hemodinámico más favorable. El efecto vasodilatador puede ser producido por el bloqueo alfa, el aumento en la disponibilidad de óxido nítrico (NO) o por la ISA presente en algunos BB. Tanto el nebivolol como el carvedilol tienen propiedades antioxidantes, en consecuencia, pueden incrementar la acción del NO al aumentar la biodisponibilidad de este compuesto. El nebivolol es un bloqueante beta-1 selectivo capaz de estimular las sintasas de óxido nítrico endotelial (eNOS), mientras que el carvedilol es un BB no selectivo, con propiedades de bloqueo alfa-1. El nebivolol genera vasodilatación principalmente por el NO derivado del endotelio, mientras que carvedilol lo hace mediante el antagonismo adrenérgico alfa-1. Además, la activación de los receptores beta-3 es un mecanismo clave en el caso del nebivolol para estimular la eNOS y causar vasodilatación.

El nebivolol se administra como una mezcla racémica que consiste en isómeros D y L. Mientras que el D-nebivolol muestra actividad de bloqueo del adrenoceptor beta-1, ambos estereoi-

sómeros son responsables de la estimulación de la síntesis de NO. Finalmente, el nebivolol actúa como un agente eliminador de especies reactivas de oxígeno (ROS) y es capaz de inhibir la actividad de la NADPH oxidasa (Tabla 2).

Conclusión

Los BB tienen propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas heterogéneas que influyen en su eficacia clínica y tolerabilidad en el tratamiento de la hipertensión esencial. Los BB no vasodilatadores convencionales, principalmente atenolol y metoprolol, son inferiores a los agentes antihipertensivos de primera línea en términos de cardioprotección, en especial debido a su menor capacidad para reducir la PA y la variabilidad de la PA central, y los efectos adversos sobre el metabolismo glucémico y lipídico. Los nuevos BB vasodilatadores, en especial carvedilol y nebivolol, tienen mejores propiedades hemodinámicas y metabólicas que probablemente generen mayor prevención de eventos cardiovasculares importantes en pacientes hipertensos. La información muestra que el carvedilol o el nebivolol inducen una reducción significativa de la PA central y la variabilidad de la PA a corto plazo, y efectos neutros, o incluso favorables, sobre el perfil glucémico y lipídico; por lo tanto, son superiores a los BB convencionales para la prevención de eventos cardiovasculares en pacientes con hipertensión esencial. Teniendo en cuenta lo anterior, las recomendaciones sobre el uso de BB en el tratamiento de la hipertensión esencial no complicada deben distinguir entre los BB convencionales y los de tercera generación, que pueden considerarse como un tratamiento inicial en pacientes con hipertensión esencial. La Sociedad Argentina de Hipertensión declara que los BB vasodilatadores pueden proporcionar mayor protección a los pacientes con HTA no complicada que los BB convencionales, aunque la falta de ensayos clínicos limita la recomendación del uso de BB de tercera generación en reemplazo de agentes tradicionales.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2020
www.siicisalud.com

Título original: What is the Real Efficacy of Beta-Blockers for the Treatment of Essential Hypertension?

Autores: Höcht C, Bertera F, Polizio AH y colaboradores

Institución: Universidad de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Fuente: Current Pharmaceutical Design 23(31):4658-4677, 2017

Efectos Metabólicos de los Betabloqueantes en los Pacientes Hipertensos

El nebivolol es eficaz en reducir la presión arterial en pacientes hipertensos, sin disminuir la sensibilidad a la insulina o alterar el metabolismo de los lípidos. En particular, reduce la resistencia vascular periférica y la rigidez arterial y aumenta el volumen sistólico. A diferencia de los betabloqueantes tradicionales, no aumenta la propensión a presentar obesidad, diabetes o síndrome metabólico. Puede aumentar la sensibilidad a la insulina y disminuir la oxidación de lípidos mediante la acción del óxido nítrico.

Introducción

El nebivolol es un betabloqueante de tercera generación que muestra una acción dual en los receptores beta adrenérgicos, es antagonista selectivo y agonista, en forma respectiva, de los subtipos beta-1 y beta-3. Dicho fármaco, utilizado para reducir la presión arterial (PA) en pacientes con hipertensión arterial (HTA), es una mezcla de los isómeros L y D; este último presenta una afinidad por el receptor adrenérgico beta-1 que supera en 175 veces la observada en los isómeros L. No obstante, es el isómero L el que tiene efecto vasodilatador al activar a la enzima óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS, por su sigla en inglés). La capacidad del nebivolol para modular los mecanismos regulados por el óxido nítrico (NO) es importante, si se considera que el NO estaría implicado en la síntesis y la degradación de la glucosa en el contexto de procesos metabólicos alterados. En este sentido, los pacientes con HTA son más propensos a presentar anomalías observadas en el síndrome metabólico, como resistencia a la insulina, diabetes tipo 2 (DBT2) (supera en 2.5 veces la incidencia en personas con PA normal), dislipidemia y sobrepeso. Por ello, la prescripción de betabloqueantes debe efectuarse bajo la consideración de sus potenciales efectos adversos en el metabolismo y no solo de los beneficios para disminuir la PA. En este sentido, el nebivolol es un antihiper-

tensivo eficaz, con menos efectos adversos respecto de otros fármacos betabloqueantes.

El objetivo de la presente revisión fue determinar las alteraciones metabólicas presentes en pacientes con HTA y los efectos adversos en el metabolismo de los betabloqueantes, como resistencia a la insulina y dislipidemia.

Discusión

La utilización de diuréticos y betabloqueantes se encuentra correlacionada con la alteración del metabolismo de la glucosa. Al producirse resistencia a la insulina, dicha hormona es incapaz de activar la cascada de señalización del NO en el endotelio, lo cual induciría vasodilatación. En contraposición, se observa vasoconstricción, aumento en los niveles de moléculas proinflamatorias y retención de agua y sodio; todo esto se traduce en incremento de la PA. La elevación de los niveles de insulina constituye un mecanismo compensador en presencia de resistencia a esta hormona, condición que puede desencadenar una activación exacerbada del sistema nervioso simpático (SNS) (vasoconstricción) y promover procesos inflamatorios. A diferencia de los betabloqueantes tradicionales como el metoprolol, el propanolol y el atenolol, los betabloqueantes de nueva generación (nebivolol y carvedilol) pueden reducir la PA mediante la vasodilatación, sin provocar efectos adversos en el metabolismo de la glucosa y la disminución de la secreción de insulina de las células beta del páncreas. Los betabloqueantes tradicionales provocan la alteración de la homeostasis de la glucosa, ya que su acción vasoconstrictora, mediada por el efecto sin oposición de los receptores adrenérgicos alfa-1, reduce el flujo sanguíneo en el músculo esquelético, el cual regula dicho mecanismo. A diferencia de los antagonistas de receptores beta adrenérgicos tradicionales, que pueden aumentar la propensión a presentar DBT2, los betabloqueantes con efecto vasodilatador como el carvedilol incrementan la sensibilidad a la insulina. En este contexto, los fármacos de tercera generación se encuentran asociados con menor incidencia de DBT2 y de cuadros cardiovasculares. Por otra parte, los betabloqueantes tradicionales como el metoprolol, al provocar disminución en la sensibilidad a la insulina y en los niveles de colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc), en combinación con el aumento de la concentración de triglicéridos, producen, en el largo plazo, un incremento en el peso corporal de los pacientes

Tabla 1. Posibles mecanismos de los efectos metabólicos del óxido nítrico.

- Propiedades antiinflamatorias y antioxidantes.
- Regulación de la respiración mitocondrial y la biogénesis mitocondrial.
- Regulación de la unión y liberación de oxígeno por parte de la hemoglobina.
- Activación de receptores gamma activados por el proliferador de peroxisomas.
- Relajación del músculo liso y vasodilatación.
- Aumento del flujo sanguíneo en sitios de muy bajas concentraciones de oxígeno.

que los utilizan. Asimismo, estos fármacos, disminuyen la capacidad de efectuar ejercicio físico al reducir la frecuencia cardíaca, lo cual promueve aumento del sedentarismo y de peso, lo que resulta contraproducente si se considera que las personas con obesidad son más proclives (3.5 veces más que los individuos con peso normal) a presentar HTA y enfermedades cardiovasculares asociadas. Asimismo, los pacientes con obesidad presentan menos sensibilidad a los efectos metabólicos de la insulina, en el contexto de la hiperinsulinemia. El carvedilol, a diferencia del nebivolol, puede inhibir la agregación plaquetaria y la proliferación celular.

En particular, el nebivolol, por su acción agonista de los receptores adrenérgicos beta-3 endoteliales, puede inducir vasodilatación en las arteriolas de resistencia coronarias y la consecuente liberación de NO, compuesto que juega un papel fundamental en la regulación metabólica en el tejido adiposo. Cabe destacar que la capacidad del nebivolol para reducir la resistencia vascular periférica y la rigidez arterial (observada en personas obesas) y aumentar el volumen sistólico, redundan en una acción cardioprotectora que disminuye la incidencia de hipertrofia ventricular izquierda, insuficiencia cardíaca congestiva y arritmias, entre otras. Además, el nebivolol, al contrarrestar la actividad del SNS, la cual se encuentra exacerbada en personas con obesidad, promueve una disminución del gasto cardíaco y de la PA. Los ensayos clínicos con nebivolol en pacientes con HTA señalan que dicho fármaco induce una reducción en el colesterol total y en el colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) o no afecta los niveles de lípidos en sangre;

no obstante, su tolerabilidad es adecuada y no provoca efectos adversos en el metabolismo de carbohidratos y lípidos. En un elevado número de estudios efectuados en pacientes con DBT2 que presentaban HTA, se observó que la utilización de nebivolol permitía reducir los niveles de glucemia, de glucemia en ayunas y de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), y promover mayor sensibilidad a la insulina. Asimismo, los efectos adversos provocados por el nebivolol presentaron baja incidencia (12.82%), con respecto de los registrados con el atenolol (36.84%), y la tasa de interrupción del tratamiento debido a dichos efectos (en las diferentes dosis diarias administradas) fue equivalente a la observada en pacientes que utilizaban placebo (en forma respectiva, 2.6% y 2%). Cabe destacar que la conformidad y la tolerabilidad al fármaco, registradas con el uso de nebivolol, permiten una mejor adhesión al tratamiento en el largo plazo.

Conclusión

El nebivolol es eficaz en reducir la PA en pacientes hipertensos, sin disminuir la sensibilidad a la insulina o alterar el metabolismo de los lípidos, efectos adversos provocados por los betabloqueantes tradicionales que pueden agudizar cuadros de obesidad, DBT o síndrome metabólico. En contraposición, se ha demostrado que, debido al efecto antioxidante del nebivolol, dicho fármaco promueve mayor sensibilidad a la insulina y mejor funcionamiento del metabolismo de lípidos. Por otra parte, su alta tolerabilidad y escasos efectos adversos determinan que el paciente pueda, en períodos extensos, continuar con el tratamiento antihipertensivo.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2020
www.siic.salud.com

Título original: Differential Metabolic Effects of Beta-Blockers: An Updated Systematic Review of Nebivolol

Autores: Marketou M, Gupta Y, Jain S, Vardas P

Institución: University Hospital of Heraklion, Heraclión, Grecia; PRIM Asia Pacific Research and Clinical Services, Singapur, Singapur

Fuente: Current Hypertension Reports 19(3):1-10, 2017

Comentario crítico

Beneficio Real de los Betabloqueantes sobre la Hipertensión Arterial, la Mortalidad Cardiovascular y el Metabolismo

Dr. Alberto Cafferata

Médico Cardiólogo; Consejo de Prevención Cardiovascular de la Sociedad Argentina de Cardiología; Miembro titular de la Federación Argentina de Cardiología; Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Los betabloqueantes (BB) constituyen un grupo de fármacos de probada eficacia clínica en diferentes afecciones cardiovasculares y no cardiovasculares. A modo de ejemplo, han sido de los primeros fármacos en demostrar la prevención de la muerte súbita.

El propranolol es un fármaco que ha demostrado ser eficaz, pero con una farmacodinamia y farmacocinética ampliamente superadas por los nuevos BB de tercera y cuarta generación. El uso de estos agentes en la enfermedad coronaria constituye un elemento primordial para su justificación, tal como se ha visto en estudios como el CIBIS I y II,¹ en la coronariopatía y en la insuficiencia cardíaca (IC), los cuales dejaron clara la postura que el bisoprolol podía mejorar la mortalidad debida a la enfermedad coronaria y la IC, algo totalmente impensado en las décadas de 1970 y 1980, cuando el uso de los BB estaba absolutamente contraindicado en la IC.

A estos precursores siguieron otros con diferentes características en cuanto a liposolubilidad, vida media, selectividad, poder antiarrítmico, capacidad estabilizadora de membrana y actividad agonista simpática intrínseca (ej. acebutolol), lo que constituyó un avance en evitar la bradicardia en reposo y mejor tolerancia al fármaco.

Luego de un tiempo, el acebutolol salió del mercado por alguna razón no conocida. Continuando en la búsqueda de la excelencia, el metoprolol comenzó a demostrar beneficios en arritmias, hipertensión arterial y mortalidad cardiovascular en la IC (estudios MERIT-HF),² con un porcentaje de reducción importante de esta complicación (34%) en el tratamiento complementario (*add-on*) con los fármacos estándar. Los BB producen incremento de la resistencia a la insulina, aumento en los valores de colesterol, enmascaramiento de la hipoglucemia e incremento pronunciado de la resistencia vascular periférica, entre otros efectos.

Posteriormente surge el carvedilol, un BB con efecto vasodilatador periférico por bloqueo del receptor alfa-1, no cardioselectivo, al que se le puede ajustar la dosis en pacientes con alteración en la enzima citocromo CYP2D6; por características tales como eliminación por materia fecal, principalmente, no provoca alteraciones importantes en los niveles de insulina y

de colesterol, por lo que representa un fármaco de elección en el tratamiento de la IC y el infarto de miocardio en pacientes diabéticos o con resistencia a la insulina.

Los estudios más icónicos que avalan el uso de carvedilol son el COPERNICUS³ y muchos otros, sobre IC y de comparación con otros BB.

Finalmente, en la búsqueda de un BB superior aparece el nebivolol, como fármaco de última generación. Entre las características especiales de este agente se destacan el aporte de óxido nítrico, que le proporciona un efecto vasodilatador potente y beneficioso, su compromiso casi neutro o nulo sobre los metabolismos lipídico y glucémico y la resistencia a la insulina. Para el nebivolol se llevó a cabo el estudio SENIORS en IC, con el mayor número de mujeres reclutadas con esta afección.⁴

Este estudio demostró un claro beneficio sobre la mortalidad en la IC, sobre el control y descenso de la presión arterial, sin

Tabla 1. Estudio SENIORS en el contexto de los ensayos con betabloqueantes.

Subgrupo de pacientes del SENIORS más similar a los estudiados en los ensayos precedentes de BB vs. placebo:	
Más "jóvenes" (70-75 años) y solo con FE ≤ 35. RR mortalidad por cualquier causa.	
SENIORS (nebivolol) Subgrupo < 75.2 años y FE ≤ 35%	-38%
MERITH-HF (metoprolol)	-34%
COPERNICUS (carvedilol)	-35%
CIBIS II (bisoprolol)	-34%
MERITH-HF* (metoprolol)	-37%

* Subgrupo del MERITH-HF (992 pacientes > 65 años; edad promedio 71.8 años; FE < 40%).

BB, betabloqueantes; FE, fracción de eyección.

Fuente: Adaptado de Eur Heart J 26:215-225, 2005.

actividad simpaticomimética intrínseca y sin reducción de la frecuencia cardíaca en reposo, lo que evita de alguna manera la hipotensión en individuos mayores de 60 años. De esta forma, estos fármacos constituyeron un pilar en el tratamiento cardiovascular y la hipertensión arterial. Hoy se encuentran in-

cluidos solamente como agentes de elección en las guías norteamericanas de tratamiento⁵ para la hipertensión arterial: las guías europeas,⁵ por su parte, aducen falta de evidencia sobre disminución de la mortalidad cardiovascular, por lo que los han excluido de dichas normativas.

Bibliografía

1. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II). *Lancet* 353(9146):9-13, 1999.
2. MERIT-HF Study Group. EFFECT of metoprolol CX/XL in chronic heart failure; Metoprolol CX/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 353(9169):2001-2007, 1999.
3. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats A, Katus H, Krum H, et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation* 106(17):2194-2199, 2002.
4. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen D, Parkhomenko A, Borbola J, et al. 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. doi:10.1093/eurheartj/ehi115
5. Bakris G, Ali W, Parati G. ACC/AHA versus ESC/ESH on hypertension guidelines: JACC Guideline comparison. *J Am Coll Cardiol* 73:3018-3026, 2019.

NEBIX

NEBIVOLOL

ÚLTIMA GENERACIÓN EN BETABLOQUEANTES

UN **BETABLOQUEANTE** DISEÑADO ESPECÍFICAMENTE PARA LA **HIPERTENSIÓN ARTERIAL**

- NEBIX es un betabloqueante selectivo de última generación. ^{1,2,3}
- NEBIX no induce disfunción sexual en hombres hipertensos. ⁴
- NEBIX posee notables propiedades vasodilatadoras con el mejor perfil de seguridad y tolerabilidad. ^{1,2,5}

Presentaciones:
Nebix 5/10 mg: envases
por 30 comprimidos



(1) Kamp O, et al. Nebivolol: haemodynamic effects and clinical significance of combined beta-blockade and nitric oxide release. *Drugs*. 2010;70(1):41-56. (2) Giles TD. The role of vasodilating beta-blockers in patients with complicated hypertension: focus on nebivolol. *Am J Med*. 2010 Jul;123(7 Suppl 1):S16-20. (3) Brixius K, et al. Nebivolol, bucindolol, metoprolol and carvedilol are devoid of intrinsic sympathomimetic activity in human myocardium. *Br J Pharmacol*. 2001 Aug;133(8):1330-8. (4) Brixius K, et al. Nitric oxide, erectile dysfunction and beta-blocker treatment (MR NOED study): benefit of nebivolol versus metoprolol in hypertensive men. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2007 Apr;34(4):327-31. (5) Espinola-Klein C, et al. β -Blockers in patients with intermittent claudication and arterial hypertension: results from the nebivolol or metoprolol in arterial occlusive disease trial. *Hypertension*. 2011 Aug;58(2):148-54.