

Colección

Entrevistas a Expertos

Dr. Rodolfo Daniel La Greca

Nebivolol y su Efecto en la Hipertensión Arterial

EBIA





Entrevistas a Expertos



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica
(SIIC)

Directora PEMC-SIIC
Rosa María Hermitte

SIIC, Consejo de Dirección:
Arias 2624 (C1429DXT),
Ciudad de Buenos Aires,
Argentina
Tel.: +54 11 4702-1011
4702-3917

La presente edición de *Entrevistas a Expertos* (EE) incluye la entrevista exclusiva al Dr. Rodolfo Daniel La Greca. El Departamento Editorial de SIIC realizó el diseño y la supervisión científica, diseño y adaptación literaria de esta versión impresa que reproduce con fidelidad los conceptos transmitidos por el Dr. Rodolfo Daniel La Greca. La entrevista ingresa a SIIC *Data Bases* en agosto de 2020.

El informe "Nebivolol y su Efecto en la Hipertensión Arterial" fue elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC. El contenido es responsabilidad de los autores que escribieron los textos originales. Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización expresa de SIIC.

Colección Entrevistas a Expertos (EE), Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11723

Nebivolol y su Efecto Antihipertensivo Betabloqueante

Entrevista exclusiva a

Dr. Rodolfo Daniel La Greca

Médico Cardiólogo, MTSAC. Sub Jefe de Servicio y Jefe de Hipertensión Arterial y Factores de Riesgo Cardiovascular del Servicio de Cardiología, Hospital Churrucá Visca.

Ex Director del Consejo Argentino de HTA (CAHTA), MTC.AHTA, MTS.AHA.

Docente en el Curso de Nefrología de la Universidad Católica Argentina y de la Maestría en Hipertensión Arterial de la Fundación Favaloro.

Ex vicepresidente de la Fundación Cardiológica Argentina. Ex Director de las Consejos de Ergometría y de Epidemiología de la SAC. Ciudad de Buenos Aires, Argentina

La hipertensión arterial (HTA) ha sido una condición patológica conocida por siglos. En culturas antiguas, los médicos solían medir la calidad del pulso por palpación de las arterias. Por ejemplo, ha sido descripto el pulso "duro" que actualmente correspondería a HTA. Esta enfermedad, como sabemos, resulta hoy en un daño multiorgánico como enfermedades renales, cardiovasculares y cerebrovasculares. Podemos decir, incluso, que la HTA es una carga al factor socioeconómico, con una prevalencia estimada en 1.13 mil millones de enfermos alrededor del mundo, con 8.4 millones de muertes/año, por ejemplo, en el año 2018 según la Organización Mundial de la Salud. A mediados del siglo XX, se hizo un gran avance con la introducción de los primeros fármacos antihipertensivos eficaces: las tiazidas. Aproximadamente 20 años después, el primer antagonista del receptor beta-adrenérgico, o betabloqueante (BB), el propranolol, fue sintetizado por Sir James Black, estudiante de medicina, quien, impulsado por el infarto de miocardio que causó la muerte de su padre "quería detener los efectos que tenía la adrenalina en el corazón". Hoy en día, los BB se utilizan en una variedad de afecciones, incluida la HTA. Desde entonces, se han desarrollado fármacos más nuevos de esta clase, los cuales se dividen en tres generaciones, cada una con propiedades únicas. A pesar de una larga historia como medicamento, recomendado por las guías, el resultado de ensayos y metanálisis ha cuestionado el papel de los BB en el tratamiento de la HTA.

Sin embargo, los estudios fueron realizados utilizando BB de primera y segunda generación; de esta forma, la pregunta es si los BB de tercera generación, como el nebivolol, con un perfil farmacodinámico y farmacocinético diferente, podrían ofrecer ventajas en comparación con los BB anteriores, en la terapia antihipertensiva.

SIIC: Actualmente, en las guías de práctica clínica, ¿qué lugar ocupan los BB en el tratamiento de la HTA?

RDLG: Los BB son una clase de medicamentos que se aplican para varias afecciones diferentes, incluida la HTA y la insuficiencia cardíaca (IC). Se diferencian significativamente en sus propiedades farmacológicas, incluidos la selectividad variable de los receptores β_1/β_2 y los efectos aditivos sobre el corazón y la circulación. Aunque estos fármacos han formado parte de la terapia hipertensiva durante unos 50 años, el resultado de grandes ensayos clínicos ha puesto el papel de los BB entre signos de pregunta. El beneficio de los BB, en comparación con otros agentes antihipertensivos, ha sido cuestionado sobre la base de los resultados de dos grandes ensayos aleatorizados, el estudio LIFE (*Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension*) y el estudio ASCOT (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood*

"El nebivolol tiene la selectividad β_1 más alta observada hasta ahora, junto con propiedades vasodilatadoras y antioxidantes".

Pressure). Ellos mostraron superioridad de un antagonista del receptor de angiotensina (ARA2) y un antagonista del calcio (AC), respectivamente, frente a la terapia iniciada con un BB, en cuanto a accidente cerebrovascular (ACV), y fueron igualmente eficaces para la protección de eventos coronarios y de mortalidad. Sus peores resultados fueron haber sido asociados con trastornos metabólicos y la aparición de diabetes *de novo*. Sobre esta base, el *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) del Reino Unido, en el año 2007 aconsejó el uso de BB solo como agentes de cuarta línea en el tratamiento de la HTA, a pesar de que la mayoría de estos resultados se basaron en estudios realizados con la primera y la segunda generación de BB. Entre los de tercera generación, por ejemplo, el nebivolol tiene la selectividad β_1 más alta observada hasta ahora, junto con propiedades vasodilatadoras y antioxidantes. Sin embargo, esto no se ha visto

reflejado en las normativas clínicas más importantes, como la Guía Europea de Hipertensión Arterial de 2018 que los ha dejado como preferentes en situaciones particularmente útiles para el tratamiento de la HTA: “en situaciones específicas”, como la angina sintomática para el control de la frecuencia cardíaca, también para la fibrilación auricular (FA), el infarto de miocardio (IAM) reciente, la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (IC-FEr) y como alternativa a los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) o los ARA2 para mujeres jóvenes hipertensas que planean gestar o están en edad fértil. A propósito de los BB, la guía europea opina: “que no son una clase de fármacos homogénea. En los últimos años, ha aumentado el uso de BB vasodilatadores, como labetalol, nebivolol, celiprolol y carvedilol. Estudios sobre el nebivolol han demostrado que tiene efectos más favorables en la presión arterial central (PAC), la rigidez aórtica (Rao) y la disfunción endotelial (DE), entre otras complicaciones. No tiene efectos adversos, como riesgo de diabetes de nueva aparición, y tiene un perfil de efectos secundarios más favorable que los BB clásicos, incluidos los efectos secundarios en la función sexual (disfunción eréctil [DSE]). En estudios clínicos aleatorizados se ha demostrado que el bisoprolol, el carvedilol y el nebivolol mejoran los resultados clínicos en la IC; sin embargo, no hay resultados de ensayos clínicos aleatorizados sobre el uso de estos BB en pacientes hipertensos”.

“La propiedad más interesante del nebivolol es su capacidad de inducir vasodilatación por liberación de NO endotelial, lo cual lleva a cabo a través del agonismo sobre el receptor β_3 ”.

En los últimos años contamos con tres generaciones de fármacos BB, ¿cuáles son las diferencias más importantes?

Se diferencian por sus propiedades bioquímicas y farmacológicas. Los BB de primera generación (propranolol, sotalol, entre otros) no son selectivos, por lo tanto, bloquean tanto a los receptores β_1 como a los β_2 . Esta característica trae una serie de efectos adversos al bloquear el receptor β_2 , como broncoconstricción y vasoconstricción, así como alteraciones metabólicas como la disminución de la secreción de insulina. Los fármacos de segunda generación (atenolol, metoprolol, bisoprolol, entre otros) son cardioselectivos (relativamente selectivos para β_1), pero esto es dependiente de la dosis; por lo tanto, ofrecen un menor perfil de efectos secundarios desfavorables que los de primera generación. Los fármacos de tercera generación (nebivolol, carvedilol, labetalol) muestran, además, propiedades vasodilatadoras más allá del bloqueo beta, y ofrecen un mejor perfil hemodinámico junto con un efecto neutro metabólico y, por supuesto, menos efectos secundarios.

El efecto vasodilatador en ellos se produce por diferentes mecanismos.

El nebivolol es el primer BB cuya estructura química difiere fundamentalmente del propranolol, y está compuesto por una mezcla racémica 1:1 de dos isómeros moleculares, D y L. El isómero D es un agente bloqueante β_1 altamente selectivo, de prolongada acción y de perfil hemodinámico similar al atenolol. El isómero L es responsable de la estimulación endotelial que produce la liberación de óxido nítrico (NO). Esta característica amplía sus propiedades antihipertensivas y parece amortiguar o revertir el efecto inotrópico negativo del D-nebivolol. La propiedad más interesante del nebivolol es su capacidad de inducir vasodilatación por liberación de NO endotelial, lo cual lleva a cabo a través del agonismo sobre el receptor β_3 , lo que produce una mejoría de la DE y un efecto anti-aterosclerosis. Por otra parte, el carvedilol es un bloqueante no selectivo de los receptores β_1 y β_2 adrenérgicos. Produce vasodilatación periférica debido al bloqueo de los receptores β_1 adrenérgicos, lo cual reduce la resistencia vascular periférica y disminuye la presión arterial (PA). Es un bloqueante adrenérgico no cardioselectivo, que carece de actividad simpaticomimética intrínseca y solo posee una débil acción estabilizante de membrana.

¿Qué pacientes se benefician más con el tratamiento con BB?

El Consenso sobre Hipertensión Arterial de la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial (SAHA), la Sociedad Argentina de Cardiología (SAC) y la Federación Argentina de Cardiología (FAC) de 2018

indica claramente quiénes se beneficiarían hoy con un tratamiento con BB:

- HTA asociada con cardiopatía isquémica (Clase I, Evidencia A)
- HTA asociada con IC o disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (VI) (Clase I, Evidencia A)
- HTA asociada con FA (Clase I, Evidencia A)
- HTA gestacional (labetalol) (Clase I, Evidencia B)
- HTA en pacientes con jaqueca (propranolol) (Clase I, Evidencia C)
- HTA asociada con temblor esencial (propranolol) (Clase I, Evidencia C)
- HTA y crisis hipertiroidea (Clase I, Evidencia C)
- HTA asociada con signos de hiperactividad simpática (Clase IIa, Evidencia C)

Los BB no vasodilatadores (atenolol, propranolol, metoprolol, bisoprolol) reducen la PA, pero aumentan la resistencia vascular periférica y pueden tener un efecto deletéreo en el perfil glucémico y lipídico de los pacientes, por lo que no deben ser escogidos en los hipertensos con múltiples factores de riesgo metabólico, inclui-

dos el síndrome metabólico y sus componentes principales, es decir, obesidad abdominal, glucosa elevada en ayunas o deterioro de la tolerancia a la glucosa, cuadros que hacen que el riesgo de diabetes sea mayor. Por el contrario, los BB vasodilatadores como el nebivolol reducen la resistencia vascular periférica y se asocian con un efecto más favorable en cuanto al metabolismo de la glucosa y los lípidos. En resumen, podría decirse que los BB no vasodilatadores no serían los fármacos de elección en el tratamiento de la hipertensión no complicada y no deberían utilizarse en un paciente joven (30-50 años). Por el contrario, los BB vasodilatadores podrían seguir siendo fármacos a considerar como de primera elección, en pacientes jóvenes con sospecha de hiperactividad adrenérgica. Podemos decir que el nebivolol es muy beneficioso para hombres sexualmente activos y en pacientes con comorbilidades como diabetes mellitus tipo 2, síndrome metabólico y trastornos pulmonares obstructivos crónicos.

¿Cuáles son las ventajas de los BB selectivos?

Los beta-adrenoceptores (B-AR), junto con sus ligandos endógenos, las catecolaminas, juegan un papel esencial en la regulación de la función cardíaca. Los receptores se dividen, en general, en tres subtipos principales: B1BAR, B2BAR y B3AR, que existen en distintos sitios en el cuerpo.

- B1 predominan en el tejido cardíaco,
- B2 predominan en los pulmones,
- B3 se han identificado tanto en el tejido adiposo como en el corazón.

Todos ellos son parte de la superfamilia de proteínas G acopladas a los receptores, que están asociados con una proteína G intracelular. Tras la activación, esta proteína se disocia, lo que lleva a la subunidad α para activar la adenilciclasa transmembrana (ACT). La ACT entonces convierte el ATP en cAMP, que a su vez activa la proteína quinasa A (PKA). La PKA fosforila enzimas clave y esto tiene diversos efectos en diferentes tejidos. Específicamente, para el tejido conductor del corazón, los niveles de cAMP llevan a un aumento de la afluencia de cationes a través de los canales catiónicos activados por la hiperpolarización y modulados por nucleótidos cíclicos (HCN). Esto aumenta la velocidad de conducción de los potenciales de acción, dando como resultado una frecuencia cardíaca elevada (cronotropía). En el miocardio, la PKA fosforila a los canales de Ca^{2+} tipo L y a los receptores de rianodina, fosfolamban y troponina I, que da como resultado una mejor contractilidad (inotropía) y relajación diastólica (lusitropía). En resumen, estos efectos aumentan el gasto cardíaco (GC) del corazón. También hay receptores B1 en el aparato yuxta-

glomerular del riñón, por lo que el estímulo adrenérgico dispara al sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Los BB selectivos disminuyen la frecuencia cardíaca, el inotropismo, el GC y la liberación de renina. Los BB de segunda generación tienen este efecto, pero como dijimos, es dependiente de la dosis. Cuando elevamos las dosis de atenolol y bisoprolol aparece el antagonismo sobre el receptor B2, lo que daría lugar a: broncoconstricción, vasoconstricción, disminución de la secreción de insulina, así como estimulación de la apoptosis.

El nebivolol es el más poderoso BB B1, con una relación B1/B2 muy baja, por lo que solo dosis extremadamente altas podrían generar efectos adversos B2.

En cuanto a las combinaciones de antihipertensivos que hoy son tan recomendadas, ¿qué papel juega el nebivolol?

Con base en los resultados de ensayos clínicos aleatorizados y metanálisis recientes y la evidencia de la eficacia de reducir la PA, en principio, pueden combinarse los fármacos de las 5 clases más importantes, a excepción de los IECA y los ARA2, cuyo uso concomitante no aporta beneficios adicionales y puede aumentar los efectos adversos, por lo cual no se recomienda. El tratamiento de la PA elevada debe estar basado preferentemente en combinaciones de un IECA o ARA2 con un AC o una tiazida o similar a tiazida. Actualmente, estas combinaciones están disponibles en preparados de píldora única y en gamas de dosis que facilitan la simplificación del tratamiento, su prescripción y la regulación de dosis más bajas a dosis más altas, todas combinadas. Las combinaciones que incluyen un IECA o un ARA2 más un AC o una tiazida o similar a tiazida son complementarias, ya que los AC o los diuréticos activan el sistema renina-angiotensina (SRA), que es contrarrestado por la combinación con un IECA o un ARA2. Estas combinaciones limitan los potenciales efectos adversos asociados con los diuréticos o los AC en monoterapia, ya que reducen el riesgo de hipopotasemia causada por diuréticos y la prevalencia de edema periférico causado por los AC. Además, estas combinaciones aseguran la inhibición del SRA como parte de la estrategia de tratamiento, que constituye una consideración importante para algunos subgrupos de pacientes (con diabetes, virus de la inmunodeficiencia humana [VIH], proteinuria).

Las combinaciones con BB deben emplearse preferentemente cuando hay una indicación clínica específica (como la angina sintomática, para

“El nebivolol es el más poderoso BB B1, con una relación B1/B2 muy baja, por lo que solo dosis extremadamente altas podrían generar efectos adversos B2”.

el control de la frecuencia cardíaca, en la FA, también para el control de la frecuencia, tras el IAM, en la IC-FE y como alternativa a los IECA o ARA2, para mujeres jóvenes hipertensas que planeen gestar o están en edad fértil).

La única combinación en una sola píldora con nebivolol en la Argentina es con un diurético tiazídico. Hoy en día existe, en fase IV, una combinación de valsartán/nebivolol que hasta ahora ha dado excelentes resultados.

¿Cuál es la efectividad del nebivolol en la reducción de las cifras de PA?

Las principales indicaciones desarrolladas y estudiadas para las que se ha administrado nebivolol incluyen HTA sistémica, IC y, aunque se dispone de menos datos, para la enfermedad coronaria (EC).

En HTA: una serie de estudios aleatorizados, a doble ciego, y de ensayos controlados con placebo han investigado la eficacia y tolerabilidad del tratamiento con 5 a 10 mg de nebivolol en pacientes con hipertensión esencial leve a moderada. El nebivolol tiene un impacto relativamente modesto en la presión arterial diastólica (PAD), una característica que se cree que contribuye al perfil de seguridad del fármaco. En términos de efectividad en la presión arterial sistólica (PAS), los estudios sugieren que el nebivolol se compara, al mismo nivel, con otros BB y AC no dihidropiridínicos y es algo más potente que los IECA en la disminución de la PAS. Con respecto a la eficacia y seguridad de los pacientes hipertensos tratados con nebivolol frente a otros BB de segunda generación, acaba de ser publicado un metanálisis de ensayos controlados y aleatorizados en *Journal of International Medical Research* de 2020. Este estudio, con 1514 pacientes, no demostró una diferencia significativa entre el nebivolol y otros BB de segunda generación, en la reducción tanto de la PAS como de la PAD. La tolerabilidad del nebivolol fue significativamente mejor en comparación con otros BB de segunda generación, y el nebivolol también se asoció con una FC estable y menor riesgo de eventos adversos (EA), en comparación con otros BB de segunda generación. El inicio típico del efecto antihipertensivo máximo del nebivolol ocurre después de 2 a 8 semanas de terapia, que es intermedio entre los IECA (más lento) y los AC (más rápido). En metanálisis recientes, el porcentaje de pacientes que alcanzaron los objetivos en cuanto a niveles de PAS y PAD fueron algo mayores, en comparación con los IECA, y comparable con los ARA2 y los AC. Aunque estas observaciones preliminares parecen prometedoras, debe enfa-

tizarse que los resultados de grandes estudios en HTA para nebivolol actualmente no están disponibles, y definitivamente tienen que ser recolectados en los próximos años.

El nebivolol es un agente antihipertensivo eficaz de larga duración y este perfil farmacocinético puede ofrecer ventajas. La administración es eficaz durante 24 horas, con una relación valle-pico del 89%. Todos los otros BB, como el atenolol, el bisoprolol y el carvedilol, deben ser administrados cada 12 horas. El nebivolol, con su vida media prolongada, contribuye a una mejor adhesión, pues se toma solo una vez al día. Los BB reducen de manera eficaz la presión arterial, pero difieren en sus efectos sobre el GC, la resistencia vascular periférica y los perfiles metabólicos. Los BB no vasodilatadores reducen la presión arterial en asociación con una reducción del

GC, pero aumentan la resistencia vascular periférica; estos agentes están asociados con un control glucémico deficiente y dislipidemia. Por el contrario, los BB vasodilatadores, como el nebivolol, reducen la resistencia vascular periférica, pero tienen poco o ningún efecto sobre el GC. El control glucémico en pacientes con HTA y diabetes no se ve afectado por los BB vasodilatadores. Además, no están asociados con un aumento de los niveles de colesterol total o de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDLc). En pacientes con alto riesgo de eventos cardiovasculares con HTA, los efectos metabólicamente beneficiosos de los BB vasodilatadores, más allá del control de la PA, no deben ser pasados por alto.

En IC: ensayos aleatorizados y metanálisis de gran tamaño han demostrado que la administración de BB reduce la mortalidad y morbilidad a 5 años en aproximadamente un 30% en pacientes con IC, al reducir el impulso adrenérgico, modulando el equilibrio simpato-vagal y la variabilidad de la frecuencia cardíaca, y mejorando el rendimiento cardíaco. Sin embargo, no está privado de efectos secundarios en estos pacientes, principalmente debido a los efectos inotrópicos y cronotrópicos negativos. Es importante destacar que, aunque otros BB actúan principalmente reduciendo el volumen sistólico, el nebivolol y el carvedilol preservan la función ventricular izquierda, causan vasodilatación periférica y mantienen el volumen sistólico y el GC preservando el cronotropismo cardíaco durante el esfuerzo. Además, en comparación con el bisoprolol, no solo no provocan su aumento, sino que mejoran la presión de enclavamiento o pulmonar. La edad promedio de los pacientes incluidos en estos ensayos de IC estaban en el rango de 60 años, y solo aproximadamente el 25% de los individuos tenían más de 70 años. Aunque se informaron

“El nebivolol y el carvedilol preservan la función ventricular izquierda, causan vasodilatación periférica y mantienen el volumen sistólico y el GC preservando el cronotropismo cardíaco durante el esfuerzo”.

tendencias de beneficio en personas mayores y pacientes frágiles, estos grandes estudios no tenían el poder estadístico suficiente para detectar significación estadística en adultos mayores. Solo el estudio SENIORS (*Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors*, en pacientes con insuficiencia cardíaca) participaron verdaderamente pacientes mayores de 70 años y mostraron una reducción proporcional de la mortalidad por todas las causas del 14%.

En EAC: se ha demostrado que el nebivolol tiene efectos protectores en modelos de isquemia y reperfusión experimentales. En seres humanos, se demostró que la administración de nebivolol, en comparación con atenolol, mejora la tolerancia al ejercicio y el tiempo de aparición de la angina durante la prueba de esfuerzo. El nebivolol aumenta la reserva de flujo coronario en pacientes con cardiopatía isquémica y dilatación no isquémica de forma más consistente que otros BB. Esto está asociado con una reducción del umbral isquémico relevante.

¿Cuál es el efecto del NO sobre el endotelio vascular y la hemodinamia central?

El efecto más importante del NO es la vasodilatación por estimulación de la guanililciclase soluble sobre las células musculares del tejido vascular liso (CMLV) inhibiendo su proliferación. A esta estimulación le sigue un aumento del cGMP y activación de la proteína quinasa G que, mediante diferentes mecanismos, disminuye el Ca²⁺ intracelular e inhibe la vasoconstricción. Además, el aumento mediado por el nebivolol en la biodisponibilidad del NO contribuye a la reducción de las especies reactivas de oxígeno (ROS) que producen DE. Este efecto se debería a la reacción del NO con los superóxidos. Numerosos estudios ya han demostrado la mejora en la DE por el nebivolol; esto se atribuye a los efectos sinérgicos de la reducción de la PA y la liberación de NO. Altas concentraciones de NO inhiben la proliferación de CMLV y reducen la hiperplasia de la neointima. Esto puede contribuir a una disminución del tono vascular y, nuevamente, a una mejora en la DE.

Podemos decir que la medición de la PA con un esfigmomanómetro de manguito braquial está universalmente aceptada para el diagnóstico de HTA y la predicción de enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, la PAS braquial no representa la PAS real en las arterias centrales, como la aorta y los grandes vasos, que reciben directamente la descarga cardíaca. Debido a la amplificación de la onda de pulso desde las arterias centrales a las periféricas, existe una diferencia significativa entre las dos. Las mediciones de la PAC también tienen en cuenta la RAC, la rami-

ficación de los vasos y la mecánica de la vascularización, a diferencia de la PAS braquial. Los datos emergentes sugieren que la HTA se puede diagnosticar con mayor precisión mediante la medición de la PAC, en comparación con la PAS braquial. Actualmente se dispone de varias técnicas no invasivas para medir la PAC debido a los avances tecnológicos. Recientemente, se ha informado que diferentes clases de fármacos antihipertensivos presentan diferentes efectos sobre la PAS braquial y la PAC. El nebivolol es el único BB cardioselectivo que disminuye la PAC significativamente junto con la PAS braquial. También ha demostrado una reducción significativa en la onda de reflexión, la DE y la RAC en pacientes hipertensos.

¿Hay estudios cabeza a cabeza que demuestren la superioridad del nebivolol frente a otros BB u otros antihipertensivos de una clase diferente?

Acaba de publicarse un metanálisis en *American Journal of Cardiovascular Drugs* sobre el nebivolol para el control de la PA esencial, en una revisión sistemática de marzo de 2021. En este observamos que para el control de la PAS, el tratamiento con nebivolol fue más eficaz que el placebo, como era de esperar; sin embargo, la heterogeneidad también fue alta (por encima del 50%) cuando se evaluaron diferentes dosis de nebivolol. Se observó una diferencia significativa a favor del nebivolol

“El nebivolol es el único BB cardioselectivo que disminuye la PAC significativamente junto con la PAS braquial”.

al compararlo con metoprolol, y en general cuando se lo comparó con otros BB. El nebivolol es un fármaco superior al atenolol para el tratamiento de la HTA, principalmente porque añade efectos vasodilatadores (mediados por NO), y para reducir la PAC. Se sabe que los ARA2 son eficaces en el control de la PAS, y en su comparación con nebivolol no hubo diferencias significativas. La comparación entre nebivolol y diuréticos fue muy interesante. Aunque se incluyeron varios estudios (tres que investigaron hidroclorotiazida y uno que analizó amilorida), el nebivolol tuvo mayor efecto sobre el control de la PAS en forma significativa. Para una evaluación de datos más precisa, la revisión necesita mayor número de estudios que comparen el uso de nebivolol con ARA2, IECA, diuréticos y AC, porque estos se consideran las principales clases de fármacos para el tratamiento de la HTA. En la revisión, el nebivolol tuvo buenos resultados para controlar la PAS, y fue más eficaz, o al menos no inferior, a estas clases de agentes mencionadas. A pesar de esto, debemos enfatizar que las comparaciones con los resultados clínicos, como la mortalidad, el IAM o el ACV, sería muy importante para proporcionar aún

más relevancia a estos resultados, especialmente en personas mayores.

¿El nebivolol ofrece protección de órgano blanco?

El daño de órganos blanco (DOB) es una de las consecuencias más temidas de la HTA no controlada. La presencia de DOB conduce a un aumento de la morbilidad y mortalidad cardiovascular. Principalmente el corazón, el riñón, el cerebro y la vasculatura se ven afectados por el daño que resulta de la PA elevada. El DOB establecido puede provocar EC, IAM, IC, ACV isquémico o hemorrágico, cambios ateroscleróticos (aparición de estenosis, aneurisma) e insuficiencia renal. Según la *European Society of Hypertension* (ESH), la evaluación del daño orgánico subclínico en una etapa temprana es crucial para determinar el riesgo cardíaco en pacientes con HTA. El estrés oxidativo es uno de los más importantes mecanismos implicados en el DOB, y se define como el aumento en las ROS vasculares. Se calcula que alrededor del 44.5% de los individuos hipertensos tiene algún DOB, y alrededor del 30% de los pacientes presenta presión limítrofe, lo cual es más peligroso todavía. Por otro lado, algunos pacientes hipertensos tienen antecedentes conocidos de diabetes mellitus y enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares o renales, lo que agrega un alto riesgo cardiovascular. De acuerdo con las pautas de la ESH, la PA objetivo debe ser $\leq 140/90$ mm Hg para individuos hipertensos de riesgo bajo-moderado, o $\leq 130/80$ mm Hg para pacientes de alto riesgo. El nebivolol es un bloqueante β de tercera generación con liberación de NO. Existe una relación directa entre el estrés oxidativo y el DOB a través de la vía del NO en los pacientes con HTA. Por tanto, el aumento mediado por el nebivolol en la biodisponibilidad de NO en la vasculatura puede proporcionar beneficios adicionales en la reducción del DOB en pacientes con hipertensión.

¿Cuál es la ventaja de tener un BB selectivo, como el nebivolol, en cuanto a los efectos adversos?

El nebivolol no interfiere con una buena calidad de vida. La mayoría de los pacientes que presentan HTA leve a moderada tienen una calidad de vida preservada. El nebivolol ha demostrado una gran tolerabilidad, con pocos efectos adversos, los más comunes de los cuales son dolor de cabeza, fatiga, parestesia y mareos. En dosis mayores aparecen efectos secundarios, como bradicardia, bloqueo auriculoventricular y síndrome de Raynaud, pero esto es raro en comparación con los BB de primera y segunda generación.

Debido a la baja afinidad por los receptores β_2 , se evita, en gran medida, una serie de efectos secundarios como la broncoconstricción (el asma inducida por fármacos) y el deterioro metabólico. Aunque es menos común, el nebivolol puede penetrar la barrera hematoencefálica y provocar efectos secundarios en el sistema nervioso central. Un metanálisis de 2008 demostró que el nebivolol, en comparación contra otros BB y con otros antihipertensivos, tenía un perfil de efectos secundarios más favorable. Los pacientes, a menudo, se quejan de fatiga durante el ejercicio cuando se tratan con BB. Van Bortel y van Baak encontraron que el nebivolol, en dosis efectivas, no tuvo un efecto significativo sobre el rendimiento de la resistencia al ejercicio en individuos sanos. El nebivolol, a diferencia del metoprolol, no causó deterioro de la vasodilatación precapilar en el músculo esquelético durante el ejercicio, lo cual sugiere que este hallazgo es la

“El nebivolol, en dosis efectivas, no tuvo un efecto significativo sobre el rendimiento de la resistencia al ejercicio en individuos sanos”.

razón de la no aparición de la fatiga. Varios estudios también han sugerido que el nebivolol, debido a la potenciación del NO, mejora la DSE. Este trastorno afecta entre el 40% y el 46% de los hombres en los Estados Unidos y en el resto del mundo. Sin embargo, el mecanismo fisiopatológico implicado en la causa de la DSE es multifactorial y no está bien delineado. El mecanismo fisiológico de la erección del pene es una interacción compleja en la que intervienen los sistemas neural, vascular, hormonal y también factores psicológicos. El más importante factor para una

erección exitosa es la presencia de un endotelio normal y la disponibilidad de NO. El NO se genera a partir del endotelio de las células de las arterias cavernosas por medio de la estimulación de la NO sintasa endotelial por acetilcolina, neurotransmisor liberado de las terminaciones nerviosas neuronales. El NO activa la guanililciclasa en el músculo liso de los cuerpos cavernosos, que conduce a un aumento de la producción de cGMP. El cGMP abre los canales de potasio mediante la liberación de ciertas proteínas intracelulares, aumenta el flujo sanguíneo cavernoso y, a su vez, bloquea el retorno de la sangre venosa. La DSE ocurre cuando hay estrés oxidativo, con el aumento en la producción de ROS, como oxígeno superóxido, peróxido de oxígeno y peroxinitrito, que disminuyen la bioactividad del NO. No todos los fármacos antihipertensivos comparten este efecto.

Hay estudios que ligan a ciertos fármacos con la DSE, como los diuréticos tiazídicos y similares a tiazidas, los bloqueantes del receptor de aldosterona y los BB. Dentro del grupo de los BB se distingue al nebivolol, un BB de tercera generación que presenta muy baja incidencia de DSE,

justamente porque su mecanismo de vasodilatación periférica se debe a la liberación endotelial de NO, lo que produce vasodilatación de los cuerpos cavernosos y, de esta manera, favorece la erección. Vale decir que el nebivolol, por su propio mecanismo de acción intrínseco, podría ofrecer una ventaja por sobre los otros BB cuando se lo utiliza en pacientes con HTA y DSE. Además, se ha informado que el metoprolol, el pindolol, el atenolol y el propranolol disminuyen los niveles de testosterona y de hormona foliculoestimulante.

¿Cuál es el perfil del paciente con hipertensión que debería recibir nebivolol?

Se considera que debe recibir nebivolol todo paciente que presente:

- Hipertensión esencial y un perfil hiperdinámico en el que predomina el tono simpático. En general, esto se verifica en individuos con una frecuencia cardíaca > 80 lpm.
- En la cardiopatía isquémica reciente o en la sintomática por angina.
- En la IC. El nebivolol tiene el mismo nivel de in-

dicación que el carvedilol, el bisoprolol y el metoprolol, según las guías europeas.

- En las arritmias supraventriculares y ventriculares, especialmente de origen isquémico. El nebivolol es el BB con el efecto β_1 más poderoso.
- En la FA para el control de la frecuencia cardíaca.
- En la HTA con evidencia de activación adrenérgica y estrés oxidativo, como los pacientes con diabetes, dislipidemia y otros trastornos metabólicos.

En Argentina, ¿qué papel juega el nebivolol en el tratamiento de los pacientes con hipertensión?

El nebivolol es un fármaco antihipertensivo muy prometedor y demuestra propiedades antioxidantes debido a su capacidad de liberación de NO. Ha demostrado una eficacia y seguridad considerables en la reducción de la PA y para prevenir el DOB de la HTA, como lo son cerebro, corazón y riñón. También tiene un papel eficaz en pacientes de edad avanzada con IC, independientemente de la fracción de eyección ventricular, lo que lo convierte en una opción atractiva en el tratamiento de la HTA de alto riesgo.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2021
www.siicalud.com

Bibliografía recomendada

Borghi C, Acelajado MC, Gupta Y, Jain S. Role of nebivolol in the control and management of central aortic blood pressure in hypertensive patients. *J Human Hypertens* 31(10):605-610, 2017.

Cazzola M, Noschese P, D'Amato G, Matera MG. The pharmacologic treatment of uncomplicated arterial hypertension in patients with airway dysfunction. *Chest* 121:230-241, 2002.

Chrysant SG. Antihypertensive therapy causes erectile dysfunction. *Curr Opin Cardiol* 30:383-390, 2015.

Cleophas TJ, Agrawal R, Lichtenthal A, Mäkel W, Fici F. Nationwide efficacy-safety study of nebivolol in mildly hypertensive patients. *Am J Ther* 13:192-197, 2006.

Coats A, Jain S. Protective effects of nebivolol from oxidative stress to prevent hypertension-related target organ damage. *J Human Hypertens* 31(6):376-381, 2017.

Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, Van Veldhuisen DJ, 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* 26:215-225, 2005.

Galderisi M, D'Errico A. Beta-blockers and coronary flow reserve: the importance of a vasodilatory action. *Drugs* 68:579-590, 2008.

Ghio S, Giulia Magrini, Serio A, Klersy C, Fucilli A, Ronaszeki A, et al. Effects of nebivolol in elderly heart failure patients with or without systolic left ventricular dysfunction: results of the SENIORS echocardiographic substudy. *Eur Heart J* 27:562-568, 2006.

Grassi G, Quarti-Trevano F, Facchini A, Toutouzas T, Chanu B, Mancia G. Efficacy and tolerability profile of nebivolol vs atenolol in mild-to-moderate essential hypertension: results of a double-blind randomized multicentre trial. *Blood Press Suppl* 2:35-40, 2003.

Javaroni V, Neves MF. Erectile dysfunction and hypertension: Impact on cardiovascular risk and treatment. *Int J Hypertens* 2012:627278, 2012.

Mazza A, Gil-Extremera B, Maldonado A, Toutouzas T, Pessina AC. Nebivolol vs amlodipine as first-line treatment of essential arterial hypertension in the elderly. *Blood Press* 11:182-188, 2002.

Napoli C, Paolisso G, Casamassimi A, Al-Omran M, Barbieri M, Sommese L, et al. Effects of nitric oxide on cell proliferation: novel insights. *J Am Coll Cardiol* 62:89-95, 2013.

Nicolai MP, Liem SS, Both S, Pelger RCM, Putter H, Schali J MJ, Elzevier HW. A review of the positive and negative effects of cardiovascular drugs on sexual function: a proposed table for use in clinical practice. *Neth Heart J* 22:11-19, 2014.

Nicolai MP, van Bavel J, Somsen GA, de Grooth G, Tulevski II, Lorscheid A, et al. Erectile dysfunction in the cardiology practice – a patient's perspective. *Am Heart J* 167:178-185, 2014.

Seleme V, Lenci Marques G, Matoso Mendes AE, Rotta I, Pereira M, Lima Júnior E, Pereira da Cunha CL. Nebivolol for the treatment of essential systemic arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Am J Cardiovasc Drugs* 21(2):165-180, 2021.

Sharp RP, Gales BJ. Nebivolol versus other beta blockers in patients with hypertension and erectile dysfunction. *Ther Adv Urol* 9:59-63, 2017.

Van Bortel LM, Fici F, Mascagni F. Efficacy and tolerability of nebivolol compared with other antihypertensive drugs: a meta-analysis. *Am J Cardiovasc Drugs* 8:35-44, 2008.

Van Nueten L, Taylor FR, Robertson JL. Nebivolol vs atenolol and placebo in essential hypertension: a double-blind randomised trial. *J Hum Hypertens* 12:135-140, 1998.

Beneficios del Nebivolol en el Tratamiento de la Hipertensión Arterial

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIIC sobre la base del artículo

Efficacy and Safety of Nebivolol in Hypertensive Patients: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials

de

Liu J, Guo L, Xu Z y colaboradores

integrantes de

Cangzhou Central Hospital, Cangzhou, China

El artículo original, compuesto por 11 páginas, fue editado por

Journal of International Medical Research

48(10):1-11, Oct 2020

En este metanálisis no se encontraron diferencias significativas en el control de la presión arterial entre el nebivolol y los betabloqueantes de segunda generación. No obstante, la tolerabilidad del nebivolol fue significativamente mejor, y su utilización se asoció con frecuencia cardíaca estable y menor riesgo de efectos adversos.

Introducción

Los betabloqueantes (BB) son eficaces en la prevención primaria y secundaria de la enfermedad coronaria; sin embargo, se asocian con efectos adversos (EA) como fatiga, depresión, disfunción sexual, vértigo, mareos, frialdad de las extremidades, trastornos gastrointestinales, disnea y calambres; además, pueden afectar el perfil lipídico. También se utilizan en el tratamiento de pacientes con hipertensión arterial. Debido a su alta selectividad beta, el nebivolol no produce reacciones adversas, como broncoespasmo, síntomas gastrointestinales o fenómeno de Raynaud. Es un BB soluble, con selectividad beta-1, ya que su afinidad por los receptores beta-1 es 290 veces más fuerte que sobre los receptores beta-2.

Desde el punto de vista farmacológico, los BB se pueden dividir en tres generaciones en función de su afinidad por los receptores. Los BB no selectivos de primera generación, como propranolol, timolol y nadolol, tienen la misma afinidad por los receptores beta-1 y beta-2. Los de segunda generación, como metoprolol, atenolol y bisoprolol, son bloqueantes beta-1 selectivos, pero su selectividad depende de la dosis y pueden bloquear los receptores beta-2 en dosis altas. Los BB de tercera generación pueden ejercer vasodilatación, además de la inhibición competitiva del receptor beta, debido a la síntesis de óxido nítrico (NO) mediada por el nebivolol.

Actualmente, se utiliza principalmente para la hipertensión esencial leve y moderada o combinado con otros fármacos, y en pacientes mayores de 70 años con insuficiencia cardíaca crónica estable leve y moderada.

El objetivo de este metanálisis fue evaluar la eficacia y seguridad del nebivolol, en comparación con otros BB de segunda generación, en pacientes hipertensos. Se analizó el efecto antihipertensivo, la reducción de la frecuencia cardíaca (FC) y las reacciones adversas con el fin de proporcionar pruebas para el tratamiento farmacológico en pacientes hipertensos.

Métodos

Se siguió la declaración *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses* (PRISMA) para la realización de metanálisis de alta calidad. Se realizaron búsquedas en las bases de datos PubMed, *Cochrane Library*, Embase y Clinical Trials.gov para obtener estudios controlados y aleatorizados (ECA). La fecha de búsqueda se estableció entre enero de 1990 y septiembre de 2016. Se incluyeron artículos que cumplieron con los siguientes criterios: investigaciones clínicas en seres humanos; pacientes con hipertensión; artículos de texto completo de ensayos clínicos que compararan el nebivolol con BB de segunda generación, y se informaran los datos de presión arterial (PA) sistólica (PAS), PA diastólica (PAD), FC, reducción de la PA e incidencia de EA.

Los datos se analizaron de acuerdo con el principio de intención de tratar. Las diferencias en los resultados dicotómicos se informaron como riesgo relativo (RR) e intervalo de confianza (IC) del 95%. Las diferencias en los resultados consecutivos se informaron como diferencia de medias (DM), incluido el IC del 95%. La heterogeneidad se evaluó mediante la prueba Q de Cochrane y el estadístico I^2 . Los valores de $p < 0.10$ y de $I^2 > 50$ indicaron heterogeneidad

significativa. Se utilizó la prueba de Berg para evaluar el sesgo de publicación y se realizó un análisis de sensibilidad.

Resultados

Se identificaron 368 publicaciones potencialmente relevantes y se revisaron 117 publicaciones completas. Ocho de estos estudios cumplieron con los criterios de selección. Se incluyeron 1154 participantes en este metanálisis (582 con nebivolol y 572 con otros BB de segunda generación). La reducción de la PA fue el criterio principal de valoración de eficacia, y la incidencia de EA, el criterio principal de valoración de seguridad. La PAS, la PAD y la FC sirvieron como criterios de valoración secundarios.

Tres ECA con 568 pacientes informaron reducción de la PA, incluidas la PAS y la PAD, con 288 pacientes aleatorizados a nebivolol y 280 a otros BB de segunda generación. No se observaron diferencias significativas en la reducción de la PAS (DM: 0.54, IC 95%: 1.23 a 2.31, $I^2 = 0\%$) o la reducción de la PAD (DM: 0.35, IC 95%: 0.49 a 1.18, $I^2 = 0\%$) entre los dos grupos después de 12 semanas de tratamiento.

Siete ECA que incluyeron 881 pacientes informaron la PAS, 444 asignados al azar a nebivolol y 437 a otros BB. No se observaron diferencias significativas en la PAS en la semana 8 (DM: 0.56, IC 95%: 1.30 a 2.43, $I^2 = 0\%$), la semana 12 (DM: 0.88, IC 95%: 2.41 a 0.65, $I^2 = 0\%$) ni la semana 24 (DM: 1.82, IC 95%: 4.28 a 0.50), entre los dos grupos.

Siete ECA con 881 pacientes informaron sobre la PAD, con 444 pacientes asignados a nebivolol y 437 a otros BB. No se observaron diferencias significativas en la PAD en la semana 8 (DM: 0.45, IC 95%: 1.28 a 0.38, $I^2 = 0\%$), la semana 12 (DM: 0.63, IC 95%: 1.48 a 0.21, $I^2 = 0\%$) ni la semana 24 (DM: 2.67, IC 95%: 6.26 a 0.92).

Seis ECA con 634 pacientes informaron reducción de la PA, incluidas la de la PAS y la PAD, con 319 pacientes asignados al azar a nebivolol y 315 a otros BB. La FC fue significativamente menor en los grupos de otros BB, en comparación con los que recibieron nebivolol (DM: 4.02, IC 95%: 1.35 a 6.68, $p = 0.003$, $I^2 = 86\%$).

Los EA comunes que se asociaron con los BB incluyeron vértigo, mareos, cefalea, fatiga, hipotensión y desmayos. Cinco ECA con 677 pacientes informaron EA. La incidencia fue menor en los asignados a nebivolol, en comparación con los asignados a otros BB (RR: 0.52, IC 95%: 0.34 a 0.79, $I^2 = 48\%$).

Se realizó un análisis de sensibilidad y no se obtuvieron resultados significativamente diferentes al excluir cada estudio individual. No

se obtuvo evidencia significativa de sesgo de publicación para los criterios de valoración mediante la prueba de Egger.

Discusión

Con base en este metanálisis, no se encontraron diferencias significativas entre el nebivolol y otros BB en la reducción de la PA, la PAS y la PAD. El nebivolol se asoció con menor riesgo de EA.

El nebivolol es un bloqueante altamente selectivo beta-1 de tercera generación, con propiedades vasodilatadoras dependientes del endotelio que están mediadas por la vía L-arginina/NO, no observadas en otros BB.

El primer metanálisis sobre nebivolol en la hipertensión fue realizado por Van y colaboradores. En comparación con ese artículo, el análisis actual se centra en la comparación con otros BB, al incluir las últimas investigaciones sobre nebivolol. Además, se efectuó un análisis de subgrupos basado en la duración del seguimiento y se analizaron más criterios de valoración, como la reducción de la PA y la FC. La evaluación de la calidad, la sensibilidad y el análisis del sesgo de publicación arrojaron evidencia de alta calidad. Este es el primer metanálisis que comparó nebivolol con otros BB, y no se demostraron diferencias significativas entre el nebivolol y otros BB de segunda generación. Sin embargo, la FC fue menor en los pacientes que recibieron otros BB de segunda generación. Este hallazgo fue similar al del estudio de Bhosale y colaboradores. En ensayos clínicos, se observó que el nebivolol produce menos bradicardia y taquicardia, lo que representa una ventaja debido a que los cambios en la FC pueden tener efecto sobre la adhesión al tratamiento. Sin embargo, no hubo propiedades farmacológicas claras para explicar este resultado. Debido a la alta heterogeneidad de este resultado y al pequeño tamaño de la muestra, se necesita más evidencia clínica para la confirmación de estos hallazgos, y sigue en discusión si el efecto del nebivolol sobre la FC es menor, en comparación con el de otros BB. La tolerabilidad del nebivolol fue significativamente mejor que la de otros BB de segunda generación, dado que se asoció con menor riesgo de EA.

Conclusión

No se observaron diferencias significativas entre el nebivolol y otros BB de segunda generación en la reducción de la PA, la PAS y la PAD. La tolerabilidad del nebivolol fue significativamente mejor, y su uso se asoció con estabilidad de la FC y menor riesgo de EA.