

Colección
Trabajos Clave

Serie

Tratamiento de la Hipertensión Supina

Nebivolol

**Efectos del Nebivolol, Sildenafil y Metoprolol
en la Hipertensión Supina de la Disfunción Autonómica**

Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, EE.UU.

Hypertension
64(6): 1241-1247



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

Efectos del Nebivolol, Sildenafil y Metoprolol en la Hipertensión Supina de la Disfunción Autonómica

Resumen objetivo elaborado
por el Comité de Redacción Científica de SIIC en base al artículo
**Nebivolol, but not Metoprolol, Lowers Blood Pressure
in Nitric Oxide-Sensitive Human Hypertension**

de los autores
Okamoto L, Gamboa A, Biaggioni I y colaboradores
integrantes de la
Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, EE.UU.

El artículo original, compuesto por 4 páginas, fue editado por
Hypertension
64(6): 1241-1247

El nebivolol redujo eficazmente la hipertensión supina en la disfunción autonómica, en una magnitud similar al sildenafil; mientras que el metoprolol no produjo un efecto significativo.

Introducción

El nebivolol es un bloqueante selectivo del receptor adrenérgico beta 1, que se considera un bloqueante beta de tercera generación, con acciones vasodilatadoras únicas, que le otorgan ventajas como agente antihipertensivo. El efecto vasodilatador del nebivolol parece deberse al aumento en la biodisponibilidad del óxido nítrico (NO); aunque se desconoce la contribución relativa y la magnitud de la vasodilatación dependiente del NO al efecto hipotensor de este agente.

La característica clínica de los pacientes con disfunción autonómica es la hipotensión ortostática grave, incapacitante; aunque en el 50% de los casos hay hipertensión supina grave. La disfunción autonómica constituye un modelo único de hipertensión que carece de modulación autonómica, con las consiguientes respuestas exageradas a la mayoría de los agentes presores y depresores, es resistente a los betabloqueantes, pero es sensible a la vasodilatación mediada por NO. Este modelo es ideal para investigar si los mecanismos vinculados con el NO contribuyen a los efectos hipotensores del nebivolol, independiente del bloqueo beta.

Para tal fin, se compararon los efectos hipotensores del placebo, nebivolol, metoprolol (control negativo) y sildenafil (control positivo) en pacientes con disfunción autonómica. La hipótesis de estudio fue que si la vasodilatación mediada por NO contribuye con los efectos hipotensores del nebivolol, se producirá un descenso de la presión arterial con nebivolol y sildenafil, pero no con el metoprolol en este tipo de pacientes. Por último, se evaluó el potencial terapéutico del nebivolol para el tratamiento de la hipertensión supina en la disfunción autonómica, para lo cual se midió su efecto sobre la natriuresis nocturna y la tolerancia ortostática matinal.

Métodos

Participaron 20 pacientes con disfunción autonómica primaria grave con disfunción autonómica pura (n = 10), enfermedad de Parkinson (n = 4) o atrofia multisistémica (n = 6) según los criterios diagnósticos de la *American Autonomic Society*. Todos los participantes tuvieron hipertensión supina definida como una presión arterial sistólica (PAS) de 150 mm Hg o más o una presión arterial diastólica (PAD) de 90 mm Hg o más. Se excluyeron las personas con causas secundarias de disfunción autonómica como diabetes mellitus o amiloidosis o insuficiencia renal. Los participantes recibieron una dieta baja en monoaminas, libre

de metilxantinas y con un contenido de 150 mEq de sodio y 60 a 80 mEq de potasio por día. Los fármacos que afectan la presión arterial, el volumen sanguíneo y el sistema nervioso autonómico se suspendieron por cinco vidas medias o más antes del estudio.

A todos los pacientes se les realizó una historia clínica minuciosa, un examen físico completo, un electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones, determinaciones de laboratorio y pruebas de función autonómica estandarizadas. Se obtuvieron intermitentemente la presión arterial y la frecuencia cardíaca mediante un esfigmomanómetro oscilométrico automático y continuamente por fotoplethismografía digital; mientras que la frecuencia cardíaca se midió por ECG continuo. Durante la prueba ortostática, se obtuvieron muestras de sangre en posición supina y de pie para la determinación de noradrenalina y la actividad de renina plasmática.

El diseño del estudio fue aleatorizado, a doble ciego, de cuatro períodos, cuatro tratamientos y de tipo cruzado. Se compararon los efectos de una dosis oral única de nebivolol 5 mg, metoprolol 50 mg (control negativo), sildenafil 25 mg (control positivo) y placebo sobre la presión arterial nocturna en los pacientes con disfunción autonómica primaria. Se les pidió a los participantes que permanecieran en posición supina durante la noche y se restringió la ingesta de líquidos para evitar el efecto presor de la ingesta de agua. La presión arterial se midió dos veces en intervalos de dos horas entre las 8 de la noche y las 8 de la mañana mediante el esfigmomanómetro automático. Debido a que la hipertensión supina incrementa la natriuresis nocturna, promueve la depleción de volumen y empeora la tolerancia ortostática matinal, se evaluó el efecto de las intervenciones sobre la tolerancia ortostática matinal. Se obtuvieron muestras de orina a las 12 horas de la administración de la sustancia para la determinación del volumen y los niveles de sodio y creatinina.

El criterio principal de valoración fue la disminución en la PAS luego de la administración del agente. Las comparaciones principales se realizaron entre los grupos de tratamiento activo y el placebo. Se utilizó un modelo de efectos mixtos para analizar si los cambios en la PAS difirieron entre los grupos. El mismo enfoque se empleó para determinar los cambios en la PAD y la presión arterial media (PAM) entre los grupos. Los criterios secundarios de valoración comprendieron los cambios en la frecuencia cardíaca, la natriuresis nocturna y la tolerancia ortostática matinal y las diferencias entre los grupos se determi-

naron por análisis de varianza con medidas repetidas. Cuando se encontró una diferencia terapéutica significativa, se realizaron comparaciones pareadas entre los grupos con la prueba de la *t* pareada, con la corrección de Bonferroni. Todas las pruebas estadísticas fueron de dos colas y se consideró significativo un valor de $p < 0.05$.

Resultados

Participaron 20 pacientes con disfunción autonómica primaria grave con hipertensión supina (14 hombres; 69 ± 2 años), de los cuales sólo cuatro (20%) tenían antecedentes de hipertensión antes del diagnóstico de disfunción autonómica. La disfunción autonómica grave se manifestó por hipotensión ortostática importante (caída en la PAS de 169 ± 6 mm Hg en posición supina a 83 ± 6 mm Hg en posición de pie, sin un incremento compensatorio adecuado en la frecuencia cardíaca (de 68 ± 2 latidos por minuto en posición supina a 83 ± 3 latidos por minuto en posición de pie) y alteración en los reflejos autonómicos. Las pruebas de función autonómica y de estrés ortostático estuvieron alteradas.

La PAS en posición supina promedio basal fue similar entre los grupos de tratamiento (placebo 154 ± 7 mm Hg, metoprolol 157 ± 5 mm Hg, nebivolol 162 ± 5 mm Hg y sildenafil 158 ± 6 mm Hg; $p = 0.635$). Tanto el sildenafil como el nebivolol disminuyeron la PAS significativamente en comparación con el placebo ($p < 0.001$ y $p = 0.036$, respectivamente); mientras que el metoprolol no produjo un efecto significativo. La PAD y la PAM siguieron una tendencia similar. En comparación con el placebo, el sildenafil y el nebivolol disminuyeron la PAD ($P < 0.001$ para ambos fármacos) y la PAM ($p < 0.001$ para el sildenafil y $p = 0.002$ para el nebivolol); mientras que el metoprolol no produjo efectos significativos. La máxima disminución en la PAS se observó a las ocho horas de la administración de la sustancia (4 AM) para los agentes activos (metoprolol: -7 ± 6 mm Hg; sildenafil: -20 ± 6 mm Hg; nebivolol: -24 ± 9 mm Hg). El nebivolol produjo un descenso en la PAS y la PAD significativamente superior en comparación con el metoprolol (PAS: -24 ± 9 mm Hg contra -7 ± 7 mm Hg, respectivamente; $p = 0.006$; PAD: -12 ± 4 mm Hg contra -2 ± 3 mm Hg, respectivamente, $p = 0.010$).

Tanto el nebivolol como el metoprolol produjeron un descenso leve, pero significativo en la frecuencia cardíaca durante la noche en comparación con el placebo ($p = 0.01$), con un descenso máximo similar de -8 ± 2 latidos por minuto a las 6 AM con nebivolol y -8 ± 1 latidos por minuto a las 8 AM con metoprolol. Cuando los efectos hipotensores fueron máximos (4 AM), el efecto cronotrópico negativo de ambos fármacos fue similar (-6 ± 2 latidos por minuto con ambos; $p = 0.996$).

Ninguno de los agentes tuvo efectos sobre la excreción urinaria nocturna de sodio en comparación con placebo ($p = 0.607$). La tolerancia ortostática fue similar entre los grupos de tratamiento ($p = 0.597$).

En un subanálisis, los participantes se dividieron en aquellos con respuesta al sildenafil (descenso de la PAS > 20 mm Hg a las 4 AM) ($n = 11$) y los que no respondieron ($n = 9$). El nebivolol redujo significativamente la PAS en las personas con respuesta al sildenafil

(-44 ± 13 mm Hg), pero no en los que no tuvieron respuesta al sildenafil (1 ± 11 mm Hg); las diferencias entre los grupos con respuesta al sildenafil o sin ella fue significativa ($p = 0.016$).

Discusión y conclusión

Los autores señalan que el principal hallazgo de esta investigación fue que el nebivolol, pero no el metoprolol, redujo la presión arterial en pacientes con disfunción autonómica e hipertensión en posición supina. La magnitud del efecto del nebivolol fue similar al inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5, sildenafil. Es más, el nebivolol sólo disminuyó la presión arterial en las personas con respuesta al sildenafil. La disminución en la presión arterial nocturna no se asoció con un empeoramiento de la tolerancia ortostática matinal. Tomados en conjunto estos datos indican que la vasodilatación mediada por el NO contribuye al efecto hipotensor del nebivolol en la hipertensión en seres humanos. A diferencia de los antagonistas selectivos de los receptores beta adrenérgicos tipo 1 como el betabloqueante de segunda generación, metoprololol, el betabloqueante altamente selectivo de tercera generación, nebivolol tiene propiedades vasodilatadoras. Los estudios *in vitro*, con animales y con seres humanos demostraron que el nebivolol produce una vasodilatación dependiente del NO derivada del endotelio en las arterias y venas de conductancia y resistencia, mediante el incremento en la biodisponibilidad del NO.

En conclusión, el nebivolol redujo eficazmente la hipertensión supina en la disfunción autonómica, en una magnitud similar al sildenafil. El mecanismo parece ser independiente del beta bloqueo y probablemente se deba a la potenciación del NO. El nebivolol puede ser una alternativa útil como tratamiento de la hipertensión supina en los pacientes con disfunción autonómica. Deben realizarse más investigaciones para evaluar la eficacia y seguridad de la administración crónica.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2015
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud	
	<p>Código Respuesta Rápida (Quick Response Code, QR)</p>
	<p>Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación. www.siicsalud.com/dato/resiic.php/145232</p>