

Colección

Entrevistas a Expertos

Dr. Daniel Piskorz

Ventajas del Nebivolol en pacientes con Hipertensión Arterial

EBB





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. Daniel Piskorz. 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. Piskorz. La
entrevista ingresa a
SIIC Data Bases en
abril 2020. 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.

Ventajas del Nebivolol en Pacientes con Hipertensión Arterial



Dr. Daniel Piskorz

Director del Centro de Investigaciones Cardiovasculares del Sanatorio Británico. Socio gerente del Instituto de Cardiología del Sanatorio Británico, Rosario, Argentina.

¿Cómo se está comportando la curva epidemiológica de la prevalencia e incidencia de hipertensión arterial en la Argentina?

Entre fines de la década de 1980 y principios de la de 1990 se realizó una serie de relevamientos epidemiológicos en nuestro país, en la provincia de Córdoba, liderados por el Dr. Dante Nigro, en la ciudad de La Plata, llevado adelante por los Dres. Raúl Echeverría y Horacio Carbajal, o en la ciudad de Rosario, a cargo de quien subscribe. En todos ellos, la frecuencia de hipertensión arterial en las muestras reunidas varió entre el 30% y 35% de los sujetos. Más adelante, se llevaron a cabo los cortes epidemiológicos transversales Renata 1 y 2; en ellos, la frecuencia de hipertensión arterial fue del 33.5% en 2012 y de 36.3% en 2017. La Encuesta Nacional de Factores de Riesgo Cardiovascular, evaluada con metodologías tanto autorreferenciales como con mediciones objetivas, informó frecuencias estables entre 34% y 35% desde 2013 hasta 2018. Todos estos estudios epidemiológicos presentan sesgos y limitaciones en la obtención de las muestras poblacionales pero, más allá de ello, se puede afirmar que la prevalencia de hipertensión arterial en la población adulta argentina permanece estable en aproximadamente el 35% en los últimos 30 años.

«La prevalencia de hipertensión arterial en la población adulta argentina permanece estable, en los últimos 30 años, en aproximadamente el 35%»

Actualmente, los médicos clínicos, cardiólogos y otros especialistas, ¿están siguiendo las últimas recomendaciones de iniciar tratamiento con terapia combinada? ¿En qué casos se debe iniciar monoterapia?

La primera de estas preguntas es difícil de contestar porque, lamentablemente, en nuestro país no se llevan adelante registros de práctica médica; sin embargo, se podría hacer una reflexión al respecto a partir de los datos de los estudios epidemiológicos. De acuerdo con los resultados publicados del estudio Renata 2, en el que se seleccionaron 5931 personas, como se mencionó previamente, se detectaron 36.3% de ellas hipertensas (2154 individuos). Un tercio de estos pacientes, a pesar de estar tratados, no se encontraban en metas terapéuticas; en

los mayores de 65 años, la falta de control de la hipertensión arterial llegaba hasta cerca del 45%. Si bien estos pobres resultados se pueden asociar con múltiples causalidades, como la falta de accesibilidad a la asistencia médica y el tratamiento, o la falta de adhesión y el apego de los pacientes a las recomendaciones médicas, es indudable que un alto grado de inercia médica está involucrado. Otro dato que reafirma las aseveraciones previas es el porcentaje de pacientes que recibían monoterapia en Renata 2: el 73.4%.

Y con esta información me introduciré en la segunda parte de esta pregunta: Tanto las normas de práctica médica en hipertensión arterial, nacionales como internacionales, recomiendan iniciar la terapéutica farmacológica, cuando esté indicada, con combinaciones de fármacos preferentemente en dosis fijas, utilizando compuestos o formulaciones de vida media prolongada, de modo tal que se puedan indicar en una única dosis diaria. Las excepciones a esta propuesta son los pacientes hipertensos grado 1 de bajo riesgo, en individuos mayores de 80 años o en sujetos considerados frágiles. Indudablemente, la información obtenida en el estudio Renata 2 sobre el uso de monoterapia en esta muestra de pacientes es indiscutiblemente discordante de las guías.

¿Cuáles son las ventajas que presenta un beta bloqueante como nebivolol frente a otros beta bloqueantes?

El nebivolol es un beta bloqueante (BB) altamente selectivo para el receptor beta1, vasodilatador, liposoluble de manera moderada, con una muy alta tasa de unión a las proteínas, y que se elimina fundamentalmente por vía hepática. Son precisamente estas características farmacológicas lo que lo distinguen en forma definitiva dentro de la familia de los BB, tanto por su eficacia como por su seguridad, y lo caracterizan como fármaco de elección cuando se necesiten indicar BB. Se han identificado sus efectos vasodilatadores de óxido nítrico dependientes del endotelio, con implicancias en el mantenimiento de la reserva del flujo coronario y el descenso de las resistencias periféricas, a lo que se suma un menor descenso

de la frecuencia cardíaca en comparación con otros BB clásicos. Esta mejora de la perfusión tisular, además de las implicancias metabólicas que discutiré más adelante, asociada con una reducción de la poscarga ventricular izquierda, tienen como consecuencias un menor consumo de oxígeno miocárdico y un aumento del volumen minuto cardíaco. Además, en pacientes hipertensos diabéticos, al comparar el tratamiento con nebivolol con inhibidores de la enzima convertidora, se observó un efecto positivo sobre los parámetros metabólicos, al evaluar mediante clampeo euglucémico hiperinsulinémico la sensibilidad a la insulina. Estos mismos beneficios fueron observados en pacientes hipertensos no diabéticos, ya que a la disminución de la resistencia a la insulina se suma el incremento en los niveles de adiponectina, una hormona con conocidas acciones antitrombóticas y antiproliferativas. Una mejor perfusión tisular, y el consiguiente menor estrés oxidativo, podrían ser el sustrato de estos beneficios en términos del metabolismo hidrocarbonado y lipídico.

«Las características farmacológicas de los beta bloqueantes son de relevancia en la práctica médica a la hora de seleccionar el tratamiento adecuado»

¿Se han realizado estudios en la práctica diaria con nebivolol? ¿Cuáles han sido los resultados frente a su eficacia y seguridad como monoterapia?

Se han realizado múltiples estudios aleatorizados con nebivolol en distintos escenarios, desde la hipertensión arterial no complicada hasta la insuficiencia cardíaca, tanto con fracción de eyección preservada como reducida. En un estudio de seguimiento de 4 semanas en pacientes hipertensos no complicados se compararon los efectos vasculares de atenolol frente a nebivolol; este último fármaco mejoró significativamente respecto del primero la presión de aumentación, el índice de aumentación y la amplificación de la presión de pulso para un mismo descenso de los valores de presión arterial braquial, lo que reafirma sus efectos benéficos sobre la microcirculación, las pequeñas arterias musculares que generan la resistencia vascular periférica. En otros estudios en los que se evaluaron pacientes hipertensos leves con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección preservada se pudo verificar un mejor volumen latido y una menor presión capilar pulmonar, tanto en reposo como de esfuerzo, para comparar nuevamente el nebivolol con otros BB. Un metanálisis bayesiano en red publicado recientemente, que incluyó 41 estudios aleatorizados con 2566 pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda, comparó la eficacia de los bloqueantes beta1 liposolubles con inhibidores de la enzima convertidora, bloqueantes del receptor de angiotensina 2, bloqueantes de los canales de calcio y diuréticos sobre la regresión de la masa ventricular izquierda; los resultados indicaron que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los bloqueantes beta1 liposolubles

y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II), en tanto que los primeros mostraron mayor eficacia en comparación con los diuréticos y los bloqueantes de los canales de calcio. Sin lugar a dudas, esto demuestra que las características farmacológicas de los BB son de relevancia en la práctica médica a la hora de seleccionar un tratamiento adecuado.

¿En qué poblaciones está indicado el uso de los beta bloqueantes selectivos?

Las normas europeas de hipertensión arterial plantean, desde 2013, que todas las familias de fármacos antihipertensivos son útiles para el inicio del tratamiento y, en este contexto, establecen condiciones clínicas en las cuales los BB serían fármacos de elección, tales como la cardiopatía isquémica, la insuficiencia cardíaca, las arritmias supraventriculares, el hipertiroidismo o la migraña. En los pacientes jóvenes, con eretismo cardíaco, esta familia de fármacos sería de gran utilidad, pero teniendo en cuenta la problemática de la disfunción sexual, nebivolol se constituye en la primera alternativa, por su alta cardiosselectividad y, fundamentalmente, por sus efectos vasodilatadores dependientes del endotelio. En sujetos adultos, este mismo concepto debe tenerse en cuenta cuando se trate de recetar un BB en un paciente con indicación precisa. El otro escenario para considerar es el de la hipertensión en el embarazo, en el que las normas argentinas consideran al labetalol el fármaco de primera elección con nivel de evidencia I y clase de evidencia B, y al atenolol como fármaco de segunda elección, con clase de evidencia IIb y nivel de evidencia B.

Si se suministra nebivolol con otros fármacos, ¿cuáles serían las mejores combinaciones?

El concepto de combinaciones de fármacos en dosis fijas en una sola toma diaria se sustenta en la indicación de fármacos con acciones complementarias, es decir que no actúen mediante mecanismos competitivos de acción fisiopatológica, sino que sus efectos recorran vías de acción diferentes y agregados. Las normas argentinas sugieren considerar a los BB de segunda o tercera generación como fármacos de primera elección en una combinación en pacientes con contraindicaciones para el uso de IECA o ARA II, o en quienes presentan indicaciones específicas de esas fármacos como parte de una combinación con nivel de evidencia I y clase de evidencia C; o como tercer paso cuando no se hubieran utilizado como primera elección en los casos que existiera una contraindicación para los bloqueantes del receptor mineralocorticoide. En este contexto, la combinación de un BB con un diurético tiazídico o símil tiazídico es una buena alternativa, y considerando los beneficios en términos de efectos adversos metabólicos de nebivolol en

comparación con otros miembros de la familia, sin lugar a dudas debe ser considerado como una combinación posible. Además, en los casos en que exista una indicación precisa, como es el caso de la insuficiencia cardíaca o la enfermedad coronaria crónica, su combinación con IECA, ARA II o antagonistas cálcicos dihidropiridínicos, es otra muy buena posibilidad.

¿Cuáles son los efectos adversos más comunes de nebivolol y en qué población está contraindicado?

Dadas las características antes mencionadas de nebivolol, la alta selectividad para el receptor beta1, las propiedades vasodilatadoras, la liposolubilidad, la eliminación fundamentalmente por vía hepática, los efectos adversos de esta fármaco son sensiblemente menores que con otros BB, y no se demuestran efectos adversos propios del fármaco, más allá de las potenciales reacciones alérgicas e idiosincráticas de cualquier intervención terapéutica y, al mismo tiempo, esto lleva a que en situaciones en las que los BB convencionales puedan estar contraindicados, pero sea necesaria su utilización, se pueda indicar en dosis estándares y con titulación progresiva. Es sabido que el efecto cronotrópico negativo de nebivolol es significativamente menor que el de otros fármacos de la familia, como atenolol o bisoprolol, ya que el descenso de la frecuencia cardíaca promedio es entre 5 y 10 latidos inferior, tanto en reposo como en esfuerzo, lo que también tiene implicancias significativas en la capacidad de realizar esfuerzo y en las posibilidades de presentar otros tipos de bradiarritmias, como los bloqueos auriculoventriculares o sinoauriculares. Respecto del riesgo de presentar broncoespasmos en sujetos susceptibles, su alta selectividad beta1, entre 8 y 10 veces mayor que la de atenolol o metoprolol, y 2 a 3 veces mayor que la de bisoprolol, hace que este efecto adverso en dosis estándares sea mucho menos frecuente.

Además del control de la presión arterial, evidente con el nebivolol, ¿qué otros efectos metabólicos podemos atribuirle, por ejemplo, en pacientes con diabetes u obesidad?

El nebivolol, un BB de tercera generación, además de los conocidos efectos antihipertensivos y sobre la función endotelial, previamente analizados, tiene también acciones antitrombóticas, que reducen los niveles de fibrinógeno, inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1) y homocisteína. En la hipertensión arterial se ha demostrado una actividad antioxidante insuficiente y una disminución de la sensibilidad a la insulina. Los radicales libres de oxígeno y la reducida capacidad de las enzimas antioxidantes han sido implicadas en su patogenia y en la de la intolerancia glúcida y diabetes tipo 2. Los radicales libres de oxígeno

causan peroxidación de las membranas celulares y formación de malonildihaldeído, que afectan su funcionamiento. La adiponectina secretada por el tejido adiposo tiene acción insulinosensibilizante, antiaterogénica y antiinflamatoria. Los niveles de adiponectina son menores en la hipertensión arterial, la diabetes, la enfermedad coronaria y la obesidad. El nebivolol, en comparación con otros BB cardioselectivos clásicos, como atenolol, metoprolol o bisoprolol, disminuye el estrés oxidativo, los índices de resistencia a la insulina y aumenta la adiponectinemia. Estos efectos podrían estar

mediados por la vasodilatación en los tejidos periféricos, con mejoría de la perfusión tisular e incremento del metabolismo hidrocarbonado.

«El efecto cronotrópico negativo de nebivolol es significativamente menor que el de otros beta bloqueantes»

¿El nebivolol cuenta con un efecto protector renal?

En estudios experimentales se ha podido demostrar que al comparar nebivolol con atenolol, frente a un similar descenso de la presión arterial, los animales que recibieron nebivolol presentaron menor expresión de colágeno tipo 1 y menor fibrosis glomerular e intersticial y, al mismo tiempo, la excreción urinaria de los biomarcadores de estrés oxidativo fue significativamente menor. Los efectos de nebivolol sobre la pared arterial, la vasodilatación mediada por endotelio, al mejorar la disfunción endotelial y la perfusión glomerular, podrían justificar estos beneficios.

tersticial y, al mismo tiempo, la excreción urinaria de los biomarcadores de estrés oxidativo fue significativamente menor. Los efectos de nebivolol sobre la pared arterial, la vasodilatación mediada por endotelio, al mejorar la disfunción endotelial y la perfusión glomerular, podrían justificar estos beneficios.

¿Por qué se dejaron de utilizar los beta bloqueantes en los últimos años para el tratamiento de la hipertensión arterial?

Los BB tienen un lugar claramente definido en el tratamiento de la hipertensión arterial. Como mencioné previamente, son fármacos de primer paso para combinaciones de fármacos en dosis fijas en los casos que exista una contraindicación para IECA o ARA II, y en los casos en que exista indicación precisa de fármacos de esta familia, como la hipertensión arterial y la insuficiencia cardíaca, la enfermedad coronaria, las arritmias supraventriculares, el hipertiroidismo, la migraña o el embarazo. También están indicados como fármacos de tercer paso cuando los bloqueantes del receptor mineralocorticoide estén contraindicados o generen efectos adversos. En pacientes hipertensos jóvenes con eretismo cardíaco podrían tener un particular beneficio. En un período de la historia en el que la tendencia se dirige cada vez más al tratamiento personalizado del paciente hipertenso, generalizaciones como "tal familia de fármacos es la primera elección para todos los pacientes" o "tal familia de fármacos debe ser contraindicada en todos los pacientes", no cuentan con el más mínimo respaldo científico; el tratamiento de la hipertensión arterial es artesanal, ajustado a las características clínicas, fisiopatológicas y sociales del paciente y, en este contexto, el rol del médico, con su conocimiento y

	Bloqueo beta1 selectivo clásico	Bloqueo alfa/beta combinado	Bloqueo beta1 selectivo de tercera generación
Desórdenes lipídicos	↑ Nivel de TG ↑↓ HDLc ↑↓ LDLc	↓ Nivel de TG ↑ HDLc ↓ LDLc	↓ Nivel de TG ↑ HDLc ↓ LDLc
Sensibilidad a la insulina	↑ Glucemia en ayunas ↑↑ Nivel de insulina ↑↓ Sensibilidad a la insulina ↓ Tolerancia glúcida	↓ Glucemia en ayunas ↓ Nivel de insulina ↑ Sensibilidad a la insulina ↑ Tolerancia glúcida	↓ Glucemia en ayunas ↓ Nivel de insulina ↑ Sensibilidad a la insulina ↑ Tolerancia glúcida

TG, triglicéridos; HDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad; LDLc, colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad.

experiencia, y las necesidades y los requerimientos del paciente, cobran un rol central.

¿Considera que el nebivolol puede ser un fármaco de primera línea para el tratamiento de la hipertensión en nuestro país?

Sin lugar a dudas, el nebivolol es un fármaco de primera elección para el tratamiento de la hipertensión arterial, aislada o asociada con comorbilidades como la insuficiencia cardíaca o el daño en órgano blanco mediado por hipertensión arterial, como es el caso de la hipertrofia ventricular izquierda. Además, su liposolubilidad y el metabolismo hepático lo hacen particular-

mente recomendable en nefropatías crónicas e insuficiencia renal. Asimismo, en sujetos con trastornos metabólicos, como intolerancia glúcida, diabetes tipo 2 o dislipidemia aterogénica, su perfil metabólico favorable también debe ser una condición para considerarlo de primera elección. El perfil hemodinámico y metabólico lo diferencia del resto de la familia de BB, y si consideramos, tal cual lo expresan las normas nacionales e internacionales, que en la hipertensión arterial lo más importante es reducir las cifras de presión arterial hasta alcanzar las metas terapéuticas, con los menores efectos adversos posibles, nebivolol es un fármaco que se debe considerar.

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

Bibliografía

- Piskorz D. Betabloqueantes. En: Hipertensión arterial de la investigación a la práctica clínica. Buenos Aires: Edimed; 2013. Capítulo 2. pp. 623-634.
- 2. Sociedad Argentina de Cardiología, Federación Argentina de Cardiología, Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial. Consenso Argentino de Hipertensión Arterial. Rev Fed Arg Cardiol 2018. Disponible en <http://www.fac.org.ar/2/revista/pdfs/Consenso-HTA%202018.pdf>
- 3. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 71:2199-2269, 2018.
- 4. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 36:1953-2041, 2018.
- 5. Xing F, Chen J, Zhao B, Jiang J, Tang S, Chen Y. Real role of beta-blockers in regression of left ventricular mass in hypertension patients Bayesian network meta-analysis. Medicine (Baltimore) 96(e6290):10, 2017.