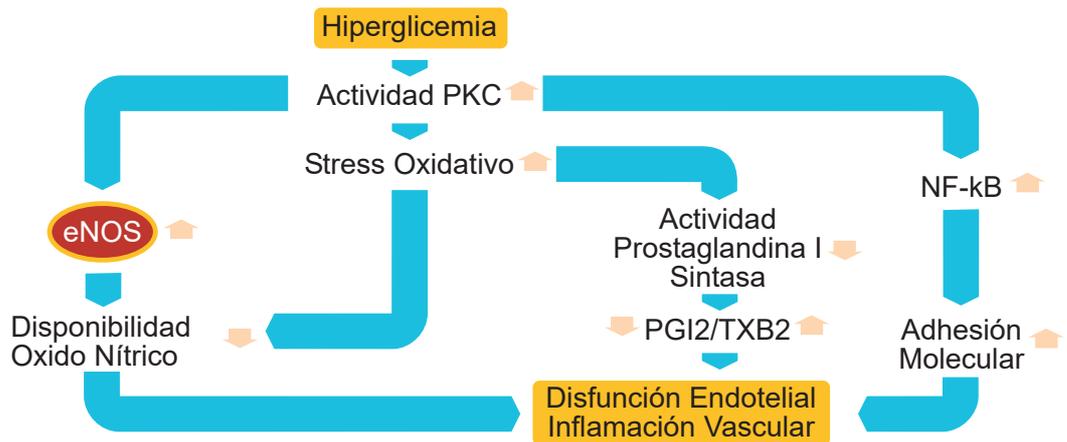


PROTECCION INTEGRAL Nebivolol y Metabolismo



Nebivolol es **un nuevo bloqueador beta 1 altamente cardioselectivo, cuyo perfil hemodinámico es diferente a los otros beta bloqueadores clásicos.**

Tiene una acción vasodilatadora mediada por la liberación del Oxido Nítrico (ON) tanto activando la Oxido Sintasa endotelial, como también aumentando la biodisponibilidad del ON.⁽¹⁾ El ON juega un rol importante por las acciones reguladoras y de mantenimiento de la homeostasis que ejerce sobre las funciones relacionadas con el endotelio, por ello la característica más destacada de la disfunción endotelial es **una reducida biodisponibilidad de ON lo que causa alteraciones y desequilibrios entre**

factores vasoconstrictores y vasodilatadores determinando condiciones protrombóticas y proinflamatorias.

Por años se ha sabido que muchos de los factores de riesgo cardiovascular como tabaquismo, hipertensión, dislipidemia, síndrome metabólico y diabetes son precursores de una disfunción endotelial.^(2,3) En este contexto, se ha demostrado que **Nebivolol en pacientes hipertensos fumadores, a diferencia de Carvedilol y Celiprolol, reduce significativamente parámetros tales como son los niveles séricos del Inhibidor del Activador del Plásmínogeno (PAI-1), fibrinógeno y Homocisteína.⁽⁴⁾** (Tabla 1).

Tabla 1. Valores y porcentajes de cambio de niveles pre-post tratamiento de fibrinógeno (mg/dL), PAI-1 (IU/mL) y Homocisteína (umol/L) de acuerdo a tratamiento y condición fumador.

	Celiprolol			P	Carvedilol			P	Nebivolol			P (varios grupos)
	Pre	Post	%		Pre	Post	%		Pre	Post	%	
No fumadores	(n = 104)				(n = 126)				(n = 139)			
Fibrinogeno	302	295	-1.7 ± 14.6	.11	298	307	4.9 ± 22.9	.1	315	309	-0.5 ± 15.6	.1
PAI-1	2.54	2.42	-0.8 ± 29.3	.08	2.64	2.69	3.7 ± 22.1	.3	2.94	2.83	0.9 ± 33.7	.006
Hcy	11.26	11.32	0.4 ± 8.5	.3	10.82	10.93	0.9 ± 14.2	.3	11.57	10.96	-5.7 ± 14.3	.00004
Fumadores	(n = 67)				(n = 53)				(n = 61)			
Fibrinogeno	321	304	-4.9 ± 9.1	.005	318	315	2.8 ± 22.3	.4	319	291	-8.6 ± 11.2	<.00001
PAI-1	3.17	3.00	-5.4 ± 9.4	.0003	2.86	2.83	0.1 ± 17.7	.4	2.94	2.68	-9.4 ± 12.9	<.00001
Hcy	12.96	12.30	-6.7 ± 10.9	.00001	12.74	12.04	-6.4 ± 17.0	.04	12.92	11.30	-15.2 ± 21.4	<.00001



Nebilet alerta

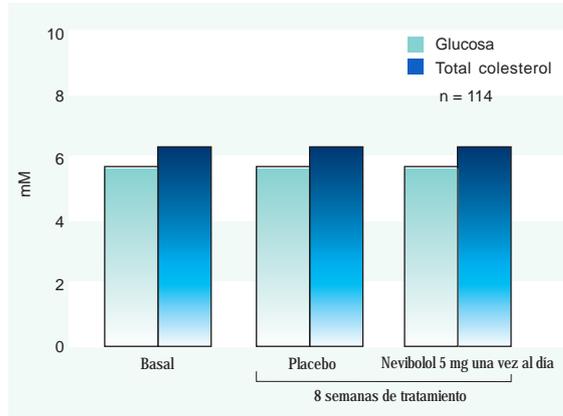
PROTECCION INTEGRAL Nebivolol y Metabolismo

Por otra parte, el Síndrome Metabólico es iniciado por un desarrollo de resistencia a la insulina y una hiperinsulinemia que comprende múltiples anormalidades incluyendo hipertrigliceridemia, aumento de lipoproteínas de baja densidad (LDL), disminución de lipoproteínas de alta densidad (HDL), incremento de la grasa visceral, la activación del Sistema Nervioso Simpático y el Sistema Renina-Angiotensina-

Aldosterona, con incremento de las concentraciones de catecolaminas y Angiotensina II respectivamente.

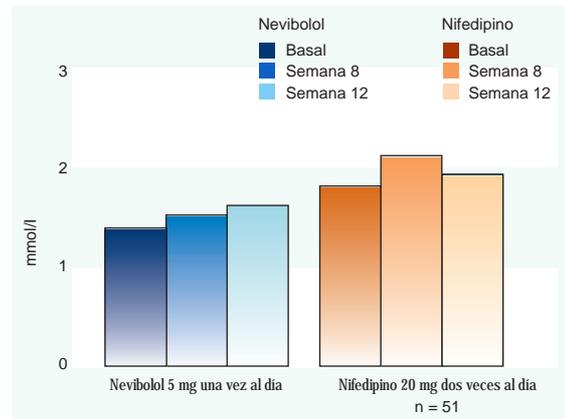
En este contexto, *Nebivolol ha demostrado en pacientes hipertensos no modificar los triglicéridos totales y colesterol plasmático total, como también reducir los niveles de renina y aldosterona, no produciendo cambios en los niveles de noradrenalina y adrenalina.*^(5,6) (Gráficos 1 y 2).

Gráfico 1. Efecto de Nebivolol en triglicéridos plasmáticos en pacientes hipertensos.



Van Bortel L. J. *Cardiov. Pharmacol* 1993;21: 856-862

Gráfico 2. Efecto de Nebivolol en la glicemia y colesterol total.



Lacourciere Y. et al *J. Clin. Pharmacol* 1992; 32: 660-666

Las anormalidades metabólicas mencionadas incrementan el riesgo de diabetes, hipertensión y aterosclerosis. De esta manera la Diabetes Mellitus se transforma en una de las enfermedades con mayor incidencia de disfunción endotelial, estando el diabético con riesgo aumentado entre 3 a 5 veces, de padecer patología cardiovascular.^(7,8)

Una de las características de los pacientes diabéticos es la elevada concentración de radicales libres, en especial de anión superóxido, lo que determina un importante stress oxidativo. El propio exceso de glucosa puede facilitar esta condición a través de mecanismos mediadores como la auto-oxidación de la glucosa, la glicosilación de proteínas, como ocurre con el colágeno de la

pared arterial; fenómeno que favorece a la progresión de la enfermedad aterosclerótica en estos pacientes.^(9,10)

Es por esto que Nebivolol en pacientes hipertensos con intolerancia a la glucosa no modifica la sensibilidad a la insulina ni la glucosa plasmática, a diferencia de Atenolol, el cual redujo en un 20% la sensibilidad a la insulina. (Tabla 2).⁽¹¹⁾

Si bien los betabloqueadores siguen siendo un tratamiento fundamental en la enfermedad coronaria, independientemente de la presencia de Diabetes, en una extensa revisión en el manejo de la hipertensión arterial, en pacientes diabéticos, los betabloqueadores y bloqueadores de los canales de calcio se



PROTECCION INTEGRAL Nebivolol y Metabolismo

Tabla 2. Efecto del tratamiento de 16 semanas con Nebivolol y Atenolol comparado con Placebo en parámetros de glucosa e insulina

	Placebo	Nebivolol	Atenolol
Tasa de depósito de Glucosa (M) (mg/kg.min)	4.62±2.04	4.30±2.17	3.89±1.68*
Indice sensibilidad a la insulina (M/I)	0.74±0.40	0.65±0.39	0.58±0.33**
Tasa de desaparición de Glucosa (K) (min ⁻¹)	1.12±0.34	1.16±0.41	1.00±0.31*°
Glucosa área bajo la curva (AUC) (mmol/l.min)	1258±1.77	1244±229	1323±1.90*°

*p<0.05 vs placebo; **p<0.01 vs placebo; *°p<0.05 vs placebo; p<0.01 vs nebivolol.

Poirier et al. J.Hypertens 2001

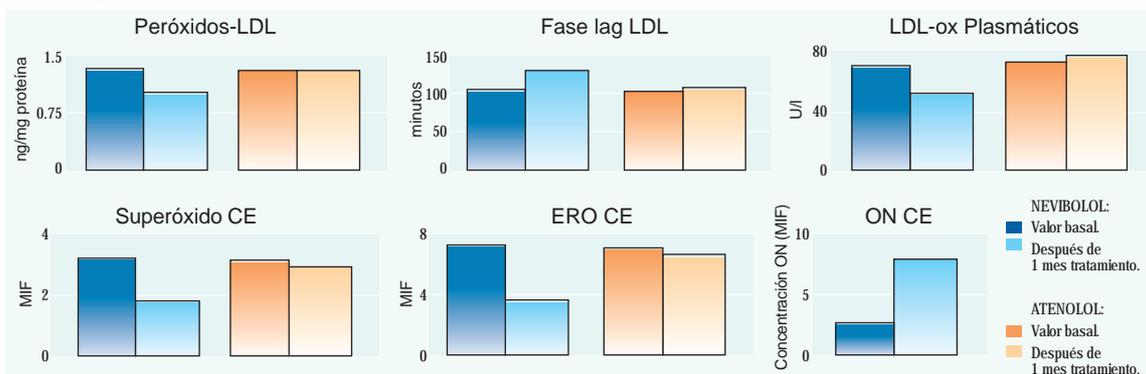
presentan como una opción de tratamiento.⁽¹²⁾ Si bien son fármacos efectivos y seguros que presentan escasos efectos colaterales en dosis moderadas, son claramente menos utilizados en estos grupos, lo que podría contribuir a una mayor mortalidad en los diabéticos hipertensos.⁽¹³⁾

Existen contraindicaciones para el uso de betabloqueadores en la diabetes Mellitus, tales como el bloqueo de segundo y tercer grado, asma y enfermedad crónica obstructiva y la enfermedad vascular periférica.⁽¹⁴⁾ Sin embargo, *Nebivolol, al tener una alta beta 1 selectividad, ha demostrado seguridad y tolerabilidad en pacientes asmáticos y con enfermedad pulmonar obstructiva crónica lo que deja un margen de tolerancia en la prescripción de Nebivolol en algunas situaciones clínicas en que los beneficios superan los riesgos.*^(15,16,17) Se sabe que la

diabetes tipo 2 empeora el metabolismo de los lípidos e incrementa el stress oxidativo, ya que la hiperglicemia provoca la formación de especies reactivas al oxígeno (ERO) lo que contribuye a una oxidación de las LDL por acción de la NADPH oxidasa y por ende una alteración de la función endotelial, modificando la formación y la acción del ON, acelerando el proceso de aterosclerosis.⁽¹⁸⁾

Nebivolol a diferencia de Atenolol, reduce el contenido de hidroperóxidos de LDL, las especies ERO y los superóxidos en las células endoteliales humanas incubadas con plasma de pacientes tratados con Nebivolol, lo que hace pensar de alguna forma que esta molécula puede proteger en forma integral, ó revertir en algún grado la disfunción endotelial que presentan estos pacientes.⁽¹⁹⁾ (Gráfico 3).

Gráfico 3. Efecto de Nebivolol en Stress Oxidativo



CE = células endoteliales.
Fase lag = fase de consumo de antioxidante de la partícula lipoproteica.
ERO = especies reactivas al Oxígeno.
MIF = Media Intensidad Fluorescencia.

Adaptado de Fratta Pasini A. et al J.Hypertension 2005;23:589-596

Dependiendo de la especificidad del receptor beta 1 y beta 2 y de su efecto vasodilatador, los betabloqueadores pueden tener diferentes efectos en el metabolismo glucídico y lipídico y también en generar diabetes secundaria. Los betabloqueadores de primera generación no selectivos como Propranolol presentan un riesgo de aumentar Diabetes en un 28%. Los betabloqueadores selectivos de segunda generación como Atenolol y Metoprolol se

asocian también con una reducción en la sensibilidad a la Insulina pero de menor grado. *Sin embargo los betabloqueadores de tercera generación con propiedades vasodilatadores, como Nebivolol, tendrían un efecto neutro o de mejoría en la sensibilidad a la insulina, pudiendo de esta manera modificar favorablemente el perfil lipídico en sentido antiaterogénico.*⁽²⁰⁾ (Tabla 3).

Tabla 3. Generación de betabloqueadores

Betabloqueadores	Propiedades	Ejemplos
Primera generación	No selectivos: $\beta_1 \equiv \beta_2$	Propranolol, timolol
Segunda generación	'Cardioselectivo': $\beta_1/\beta_2 > 10$	Metoprolol, atenolol, bisoprolol
Tercera generación	No β_1 -selectivo con vasodilatación complementaria. β_1 -selectiva con vasodilatación complementaria.	Carvedilol, bucindolol Nebivolol

≡ igual o similar

CONCLUSIONES

Si consideramos el importante rol protector del Oxido Nítrico, por su acción vasodilatadora, antiproliferante, antiinflamatoria y antitrombogénica, la posibilidad de modular su presencia a través del uso de Nebivolol, se transforma en una estrategia terapéutica de primera elección en pacientes con elevada sospecha de stress oxidativo, como lo son:

los hipertensos diabéticos, los hipertensos dislipidémicos, los hipertensos tabáquicos, al igual que aquellos pacientes que reúnen más de un factor de riesgo: hipertensos diabéticos-dislipidémicos, hipertensos diabéticos-tabáquicos e hipertensos dislipidémicos-tabáquicos.

REFERENCIAS

- Ignarro LJ. Experimental Evidences of Nitric Oxide-dependent Vasodilatory Activity of Nebivolol, a Third-generation β -Blockers. *Blood Pressure* 2004;13 (Suppl 1):2-16.
- Lahera V. Alteraciones del Endotelio en la Hipertensión. *Nefrología* 2003;23 (Suppl 4):3-12.
- Zanchetti A. Clinical Pharmacodynamics of Nebivolol: New Evidence of Nitric Oxide-mediated vasodilating Activity and Peculiar Hemodynamic Properties in Hypertensive patients. *Blood Pressure* 2003;13 (Suppl 1):17-32.
- Vyssoulis G. et al. The Impact of Third Generation Beta Blockers Antihypertensive Treatment on Endothelial Function and the Prothrombotic State. *Am. J. Hypert.* 2004;17 (7):582-9.
- Van Bortel L. et al. Nebivolol in hypertension: a double-blind placebo-controlled multicenter study assessing its antihypertensive efficacy and impact on quality of life. *J. Cardio. Pharmacol* 1993;21:856-862.
- Lacourciere Y et al. Comparative effects of a new cardioselective beta-blocker nebivolol and nifedipine sustained-release on 24-hour ambulatory blood pressure and plasma lipoproteins. *J. Clin Pharmacol.* 1992;32(7):660-666.
- Abraham W. Diabetes, Hypertension and Renal Insufficiency in Post-Myocardial Infarction Cardiovascular Risk. *Review in Cardiovascular Medicine* 2003;4 (Suppl 3):30-36.
- Nolly H. Respuesta del Endotelio ante la injuria en Diabéticos. *Rev. Pos Grado* 2000. Cátedra de Medicina. Facultad de Medicina, Universidad del Nordeste, Argentina..
- Zalba G. Papel del Anión Superóxido en la fisiología de las enfermedades vasculares. *Nefrología* 2002;23 (Suppl 7):13-19.
- Sambola A, Fuster V y J. Badimon Papel de los factores de Riesgo en la trombogenicidad sanguínea y los síndromes coronarios agudos. *Rev. Española de Cardiología* 2003;56:1001-1009.
- Poirier L. et al. Effects of Nebivolol and Atenolol on blood pressure on insulin sensitivity and hemodynamics in hypertensive patients. *J. Hypertension* 2001;19:1429-35.
- Sandeep V. et al. Treatment of Hypertension Type 2 Diabetes Mellitus: Blood Pressure, Goals, Choice of Agents, and Setting Priorities in Diabetes Care. *Ann Intern Med.* 2003;138:593-602
- Sawicki P. Betablockers treatment in Diabetes Mellitus. *J. Intern Med.* 2001;250(1):11-17.
- Martin U. and Dunne F. The importance of blood pressure control in patients with co-existing metabolic conditions, such as type 2 diabetes mellitus. 19th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension. 12th European Meeting on Hypertension., European Society of Hypertension, Praga 2002.
- Cazzola M. et al. Comparison of the effects of single oral doses of Nebivolol and Celiprolol on airways in patients with mild asthma. *Chest* 2000;118:1322-26.
- Dal Negro RW. et al. Pharmacokinetics of the effect of nebivolol 5 mg on airway patency in patients with mild to moderate bronchial asthma and arterial hypertension. *Clin Drug Invest* 2002;22:197-204.
- Mohammed AF et al. Effects of Nebivolol, Atenolol and Propranolol on airway beta-adrenergic responsiveness in normal subjects. *Drug Investigation* 1991;3 (1):196-8.
- Cominacini L. Oxidative stress and endothelial function. 2nd. International Meeting on Nitric Oxide. Endothelium and Cardiovascular Diseases. Istanbul, 2004.
- Fratta PA. et al. Nebivolol decreases oxidative stress in essential hypertensive patients and increases nitric oxide by reducing its oxidative inactivation. *J. Hypertension* 2005;23:589-596.
- Kostis JB and Sanders M. The association of Heart Failure with Insuline Resistance and the Development of type 2 Diabetes. *Am J. Hypertension* 2005;18:731-737.
- Bristow M.R. New concept in beta-blockade for cardiovascular therapy. Report of a Satellite Symposium of the 20th Congress of the European Society of Cardiology, Vienna 1998.