

Descubrimientos en relación
con el Oxido Nítrico como molécula
de señalización en el sistema cardiovascular.



SCIENCE
18 DECEMBER 1992
Vol 258 5090
**MOLECULE OF
THE YEAR**



**PREMIO NOBEL
de Medicina 1998
Dr. L.J. Ignarro:
Oxido Nítrico.**



Nebilet alerta

NEBILET ES UN FÁRMACO CARDIOVASCULAR ÚNICO

Ignarro L.J. Cardiovascular Therapeutics 2008; 26: 115-134



Los dos enantiómeros de Nebilet poseen efectos farmacológicos y clínicos diferentes;



La combinación de los dos enantiómeros dota a Nebilet de una actividad farmacológica completamente única;



El perfil farmacológico y clínico de los dos enantiómeros de Nebilet es superior a aquel de los betabloqueadores de generaciones anteriores;



Nebilet normaliza la disfunción endotelial sugiriendo resultados cardiovasculares favorables a largo plazo en los pacientes hipertensos.



Nebilet posee acción vasodilatadora adicional, mediante receptores β_3 .



Los dos enantiómeros de Nebilet poseen efectos farmacológicos y clínicos diferentes

CARACTERÍSTICAS QUÍMICAS

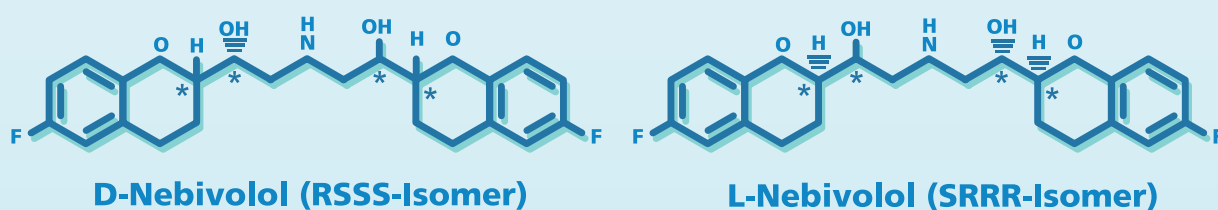
Nebivolol es un fármaco innovador que difiere química, farmacológica y terapéuticamente de todos los otros beta bloqueadores. Nebivolol se caracteriza por una configuración simétrica evidente, con una estructura compleja desarrollada a partir de un átomo de nitrógeno central.

Debido a esta estructura química particular, Nebivolol lleva 4 centros quirales (esto significa que hay cuatro centros donde el átomo de carbono está conectado a cuatro diferentes grupos sustituyentes) y puede asumir 10 configuraciones espaciales diferentes. Sólo 2 de esas 10 configuraciones posibles son farmacológicamente activas a dosis clínicas, d-Nebivolol y l-Nebivolol (figura 1).

Como resultado de una síntesis selectiva, Nebivolol es una combinación de sólo dos enantiómeros.

La mezcla (1:1) de los dos enantiómeros se denomina d, l-Nebivolol. Cada uno de ellos, d-Nebivolol y l-Nebivolol, ejercen efectos farmacológicos específicos a través de dos mecanismos diferentes.

Figura 1





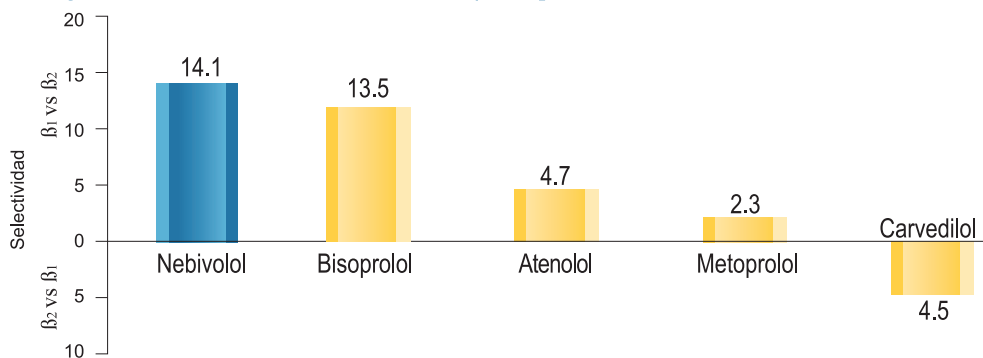
Nebilet alerta

D-NEBIVOLOL

Bloqueador selectivo del β_1 receptor

En las dosis de uso clínico, el bloqueo selectivo de los receptores β_1 Adrenérgicos está determinado casi exclusivamente por el d-Nebivolol, cuya afinidad por este receptor es de aproximadamente 175 veces mayor que la de l-Nebivolol. Como consecuencia de la activación de los receptores β_1 Adrenérgicos, d-Nebivolol produce una significativa reducción en la frecuencia cardíaca, comparable a aquella de Nebivolol. Un reciente estudio que examinó la selectividad de un amplio rango de beta bloqueadores confirmó la alta selectividad de Nebivolol por los receptores β_1 humanos. Entre los compuestos estudiados, Nebivolol y Bisoprolol fueron los más selectivos para el receptor β_1 adrenérgico. Figura 2.

Figura 2. Selectividad relativa de varios β -bloqueadores.



Nebivolol fue 14 veces más selectivo por los receptores adrenérgicos β_1 que para aquellos β_2 .

Efectos del d-Nebivolol en la Presión Arterial

Fueron evaluados en seres humanos los efectos del Nebivolol racémico en dosis de 2.5, 5.0 y 10 mg; d-Nebivolol en dosis de 2.5 mg; l-Nebivolol en dosis de 2.5 mg y placebo, cada uno de ellos dados una vez al día por 7 días.

Tanto Nebivolol 5.0 mg y d-Nebivolol 2.5 mg, redujeron significativamente la Presión Arterial Sistólica inducida por el ejercicio de manera similar, mientras que no hubo efecto significativo con l-Nebivolol 2.5 mg o placebo. Estos datos confirman que el efecto beta bloqueante del Nebivolol reside en los d-enantiómeros.



Nebilet alerta

L-NEBIVOLOL

Estimulación de la liberación de Óxido Nítrico endotelial.

L-Nebivolol aumenta la actividad de la Óxido Nítrico sintasa endotelial (eNOS). Gracias a esto, la disponibilidad del Óxido Nítrico en el endotelio se incrementa y el Óxido Nítrico se moviliza a las células musculares lisas.

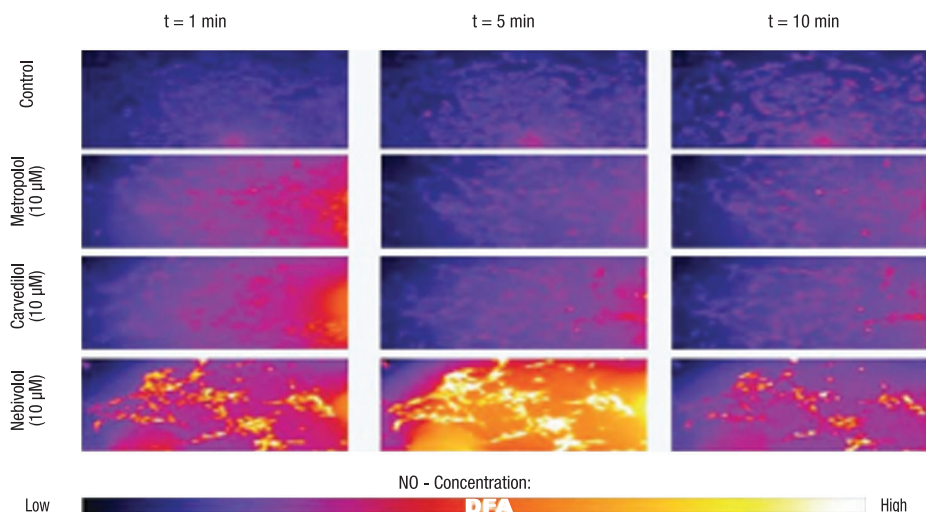
Como consecuencia se produce una vasodilatación sostenida y una disminución de la resistencia periférica y de la Presión Arterial. Además el l-Nebivolol incrementa la disponibilidad de Óxido Nítrico bajo condiciones de stress oxidativo mediante la inhibición del desacoplamiento de la eNOS y por lo tanto reduciendo la inactivación del Óxido Nítrico.

Se piensa que la estimulación por Óxido Nítrico sea el mecanismo responsable del efecto protector del dl-Nebivolol y/o del l-Nebivolol en los modelos experimentales de trombosis y aterosclerosis.

Los datos de los estudios con vena umbilical humana (HUVECs) demuestran que Nebivolol, pero no Metoprolol ni Carvedilol, producen un incremento de la liberación de Óxido Nítrico dependiente del tiempo.

Figura 3.

Bioimagen de los cambios inducidos por 10 μ M de Nebivolol, 10 μ M de Metoprolol y 10 μ M de Carvedilol en la liberación de Óxido Nítrico por las células endoteliales de la vena umbilical humana vistos con fluorimetría con diamino-fluoresceína.





Nebilet alerta

Vasodilatación dependiente de Óxido Nítrico:

Las propiedades vasodilatadoras Óxido Nítrico dependientes de Nebivolol se han verificado en diferentes especies.

En particular, en los seres humanos, Tzemos y cols. (2001) demostraron que Nebivolol (5 mg/día), pero no Atenolol (50 mg/día), producían un incremento significativo en la vasodilatación del antebrazo mediada por acetilcolina (dependiente Óxido Nítrico) y una mejoría en la respuesta vaso-constrictora ante la presencia de L-NMMA o N⁶-monometil-L-Arginina, comparado con el basal en sujetos hipertensos.

Arosio y cols. (2002) reportaron que incluso una dosis única de Nebivolol 5 mg (pero no Atenolol 100 mg) fue capaz de incrementar marcadamente la respuesta vasodilatadora a la acetilcolina en pacientes hipertensos (figura 4).

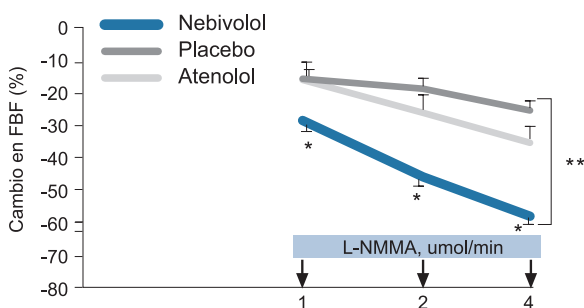
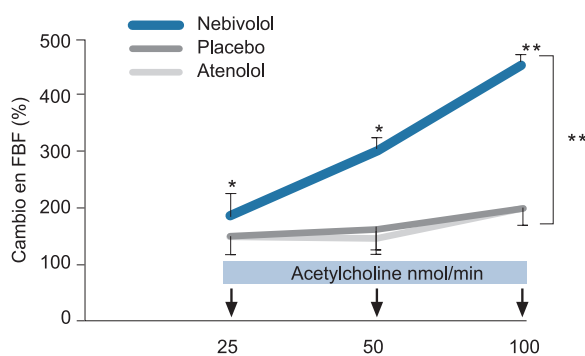
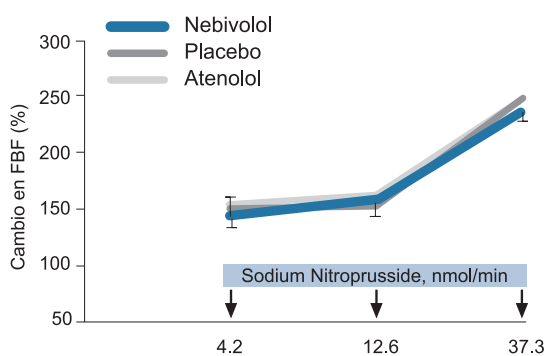


Figura 4.

Cambios porcentuales en la vasodilatación medida por el flujo antebranal desde el inicio precediendo a cada fármaco administrado con 3 niveles de dosis de Acetilcolina, Nitroprusiato y L-NMMA después de la terapia con placebo, Nebivolol y Atenolol. *P<0.05, **P<0.001.



Nebilet Alerta

Recientemente Lekakis y cols. (2005) demostraron que en los pacientes con enfermedad coronaria, la administración de Nebivolol (5 mg/día) por 4 semanas, pero no de Atenolol (50 mg/día), incrementó significativamente la dilatación mediada por el flujo de la arteria braquial. Además Kubli y cols. (2001) reportaron que la misma dosis oral de Nebivolol incrementó la vasodilatación cutánea estimulada por acetilcolina en voluntarios sanos, después de una administración única o repetida del fármaco.

Vasodilatación y receptores adrenérgicos β_3

El receptor β_3 es un tipo de receptor que ha sido indicado por ciertos grupos de investigación como aquel involucrado en la liberación de Óxido Nítrico y la vasodilatación inducida por Nebivolol. Datos recientes mostraron que el Bupranolol (un antagonista dual β_1 - β_3), pero no el Nadolol (un antagonista dual β_1 - β_2), inhibió el efecto del Nebivolol tanto en ratas como en las microarterias coronarias humanas y en las HUVEC. A pesar que está por demostrarse la manera como Nebivolol se liga como un agonista en esos receptores, los resultados experimentales sugieren que los receptores adrenérgicos β_3 ejercen un rol cardinal en la vasodilatación in vivo inducida por el Nebivolol.



Nebilet alerta

MENSAJES CLAVES

Nebilet es el único entre los beta bloqueadores que está compuesto por la combinación de dos enantiómeros, d-Nebivolol y l-Nebivolol. Esta combinación se traduce en beneficios clínicos peculiares, tales como:

Ignarro L.J. Cardiovascular Therapeutics 2008; 26: 115-134



La acción sinérgica de ambas moléculas en la reducción de la Presión Arterial.



La combinación del d-Nebivolol con l-Nebivolol evita o reduce los efectos no deseables de los beta bloqueadores, tales como la disminución en el Gasto Cardíaco.



Nebivolol normaliza la disfunción endotelial y posee pronunciados efectos antiinflamatorios, antioxidantes y anti-proliferativos, en resumen, anti-ateroscleróticos, no compartidos por los beta-bloqueadores convencionales.