



Nebivolol en insuficiencia cardiaca crónica

Principio Activo:	NEBIVOLOL
Nombre comercial (laboratorio):	LOBIVON, NEBIVOLOL NORMON EFG, NEBIVOLOL RATIOPHARM EFG, NEBIVOLOL SANDOZ EFG, NEBIVOLOL WINTHROP EFG Y SILOSTAR (Menarini, Normon, Ratiopharm, Sandoz, Winthrop y Menarini).
Presentación:	Comprimidos ranurados 5 mg
Grupo terapéutico:	Denominación: Beta-bloqueantes adrenérgicos cardioselectivos, solos. Código ATC: C07AB
Condiciones de dispensación:	Con receta médica. Aportación reducida
Fecha de autorización:	Diciembre 1996
Fecha de evaluación:	Junio 2009



No supone un avance terapéutico



No valorable: información insuficiente



No supone un avance terapéutico



Aporta en situaciones concretas



Modesta mejora terapéutica



Importante mejora terapéutica

Resumen

- Nebivolol es un beta-bloqueante (BBQ) cardioselectivo indicado en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica (ICC) leve a moderada, asociado a tratamiento estándar, en pacientes ancianos de 70 o más años.
- En el estudio SENIORS, nebivolol fue superior a placebo sólo en las variables compuestas, principal (mortalidad por cualquier causa y hospitalización CV) y secundaria (mortalidad CV y hospitalización CV). Un subestudio ecocardiográfico parece indicar que la población diana serían pacientes de 70 años o más con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) <35%. **En comparaciones indirectas nebivolol fue inferior a otros BBQs que han demostrado reducir la mortalidad global y CV.** Según un reciente meta-análisis los datos sobre mortalidad para nebivolol aún no son concluyentes en cuanto a la reducción del riesgo de mortalidad. Las reacciones adversas son similares a las esperadas con otros BBQs, las más frecuentes fueron bradicardia y mareo.
- El coste del tratamiento con nebivolol es similar al de carvedilol y casi 5 veces superior al de bisoprolol.

Indicaciones aprobadas (1):

Tratamiento de la hipertensión esencial.

Insuficiencia cardiaca crónica: tratamiento de la ICC leve a moderada, asociado a tratamiento estándar, en pacientes ancianos de 70 o más años.

Mecanismo acción:

Nebivolol combina dos actividades farmacológicas: es un antagonista competitivo y selectivo de los receptores beta y tiene una ligera acción vasodilatadora (debido a una interacción con la vía de L-arginina/óxido nítrico). Dosis únicas y repetidas de nebivolol reducen el ritmo cardiaco y la presión sanguínea en reposo y durante el ejercicio, tanto en normotensos como en hipertensos. A dosis terapéuticas nebivolol carece de antagonismo alfa-adrenérgico.

Posología :

Al iniciar el tratamiento, la ICC debe llevar estabilizada al menos 6 semanas y la dosis de los medicamentos cardiovasculares concomitantes (diuréticos, digoxina, IECAs y/o ARA-2) debe haberse ajustado durante las 2 semanas previas.

El fármaco debe introducirse gradualmente, dosis inicial: 1.25 mg/día, elevando posteriormente (cada 1 o 2 semanas, según tolerancia) a 2.5 mg/d, 5 mg/d y finalmente 10 mg/d (dosis máxima recomendada). El inicio de tratamiento y cada aumento de dosis deben realizarse bajo supervisión médica durante al menos 2 horas. En caso de empeoramiento de la IC o intolerancia, se recomienda primero reducir la dosis de nebivolol al escalón anterior, volviendo a elevarla cuando se estime oportuno. Si durante la titulación de la dosis aparece hipotensión severa, empeoramiento de la IC con edema pulmonar agudo, shock cardiogénico, bradicardia sintomática o bloqueo aurículo-ventricular (AV), debe suspenderse el nebivolol.

Farmacocinética:

Absorción: no se afecta por los alimentos. La biodisponibilidad es cercana al 12% en metabolizadores rápidos (la mayoría) y casi completa en metabolizadores lentos. **Distribución:** Se une aproximadamente en un 98% a la albúmina. **Metabolismo:** Se metaboliza ampliamente, en parte a hidroximetabolitos activos, por hidroxilación alicíclica y aromática, N-desalquilación y glucuronidación.

La hidroxilación aromática está supeditada al polimorfismo oxidativo genético que depende de CYP2D6 y permite diferenciar entre metabolizadores rápidos y lentos.

Eficacia clínica (2-6)

Dos ensayos clínicos han comparado la adición de nebivolol o placebo al tratamiento estándar en pacientes de edad avanzada. Nebivolol sólo se ha comparado con otro BBQ (carvedilol) en un ensayo pequeño (n=70) centrado en una variable subordinada (FEVI).

• Nebivolol frente a placebo:

- **Estudio SENIORS:** nebivolol fue superior a placebo en la variable compuesta principal (mortalidad por cualquier causa u hospitalización cardiovascular), HR: 0.86 (IC 95% 0.74-0.99), NNT: 24. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas para las variables individuales. Aunque SENIORS es el único ensayo con BBQs que incluyó a ancianos con IC pero FEVI preservada, sus resultados no llegan a despejar las dudas sobre la eficacia de los BBQs en este subgrupo.
- **Estudio ENECA:** nebivolol mostró mejorar la FEVI tras 8 meses de tratamiento. Se trata de una variable subordinada considerada insuficiente para demostrar beneficio.

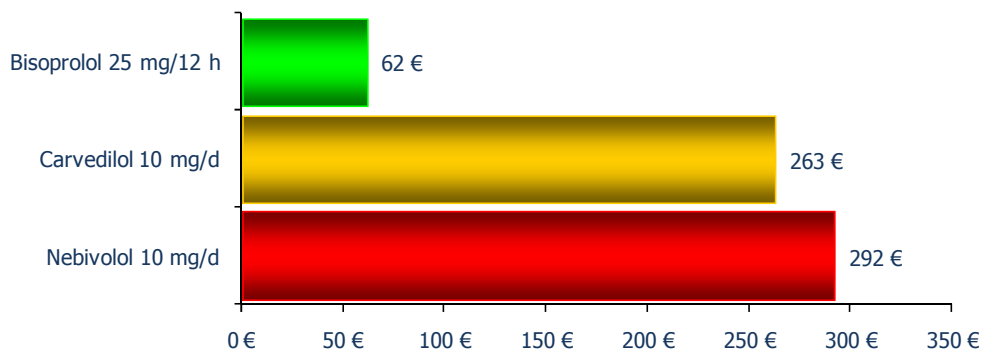
• **Nebivolol en comparaciones indirectas:** los resultados del estudio SENIORS son inferiores a los obtenidos en estudios previos con otros BBQs (carvedilol, bisoprolol y metoprolol), que han demostrado reducir el riesgo de mortalidad en pacientes con ICC y FEVI disminuida. Existen ciertas limitaciones en la comparación debido a diferencias en la duración, la edad de los pacientes y el % de pacientes con FEVI>35%.

• Un meta-análisis reciente encuentra que los beneficios del nebivolol sobre la reducción del riesgo de mortalidad no son concluyentes.

Seguridad (Efectos adversos, contraindicaciones, precauciones e interacciones)

La seguridad de nebivolol no se ha evaluado de manera específica en ningún estudio. La administración de nebivolol fue segura y bien tolerada, de acuerdo a los datos de seguridad procedentes del estudio SENIORS y ENECA. El perfil de reacciones adversas es similar al de otros BBQs, las más frecuentes fueron bradicardia y mareo. Deben tenerse en cuenta las precauciones y las interacciones generales de los BBQs. Fármacos que inhiben la isoenzima CYP2D6 (paroxetina, fluoxetina, tioridazina y quinidina) pueden aumentar los niveles plasmáticos de nebivolol, aumentando el riesgo de bradicardia intensa y reacciones adversas

Coste Comparativo (Importe PVP+ IVA por paciente y año)



*Fuente:GAIA.Sistema de información de la Prestación Farmacéutica. Catálogo Corporativo Ib-Salut mayo2009.

Lugar en terapéutica

Con los estudios disponibles actualmente, parecería sensato dar preferencia a aquellos BBQs para los que hay mayor evidencia en el tratamiento de la ICC (carvedilol, bisoprolol y metoprolol, aunque sólo los dos primeros tienen esta indicación en España).

Bibliografía

1. Lobivon ® Ficha técnica del medicamento. [acceso Junio 2009].
2. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A 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. 2005 Feb;26(3):215-25.
3. Edes I, Gasior Z, Wita K. Effects of nebivolol on left ventricular function in elderly patients with chronic heart failure: results of the ENECA study. Eur J Heart Fail. 2005 Jun;7(4):631-9.
4. Lombardo RM, Reina C, Abrignani MG, Rizzo PA, Braschi A et al. Effects of nebivolol versus carvedilol on left ventricular function in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular systolic function. Am J Cardiovasc Drugs. 2006;6(4):259-63.
5. McMurray J. Making sense of SENIORS (editorial). Eur Heart J. 2005; 26(3):203-6.
6. McAlister F, Wiebe N, Ezekowitz JA, Leung AA, Armstrong PW. Meta-analysis: β -Blocker dose, heart rate reduction, and death in Patients with heart failure. Ann Intern Med. 2009 Jun 2;150(11):784-94.

Autora: Raquel Rodríguez Rincón (Farmacéutica Atención Primaria – Sector Ponent. Servicio de Farmacia. Hospital Son Dureta)

Revisores: Francisco Campoamor Landín (Farmacólogo clínico. Servicio de Farmacia. Hospital Son Dureta) y Laura Anoz Jiménez (Farmacéutica. Hospital Can Misses, Ibiza).