EHJ: Metoprolol: un fármaco antiguo con propiedades cardioprotectoras únicas

09/10/2020

Investigadores del CNIC demuestran las propiedades únicas de metoprolol, un tratamiento capaz de proteger el corazón durante un infarto de miocardio

Con un fármaco de apenas 2 euros podrían reducirse muchas de las secuelas que causa un infarto

de miocardio y beneficiar a millones de pacientes. Se trata del metoprolol, medicamento de la familia de los betabloqueantes, empleado en la clínica desde hace más de 40 años, que ha demostrado tener un efecto cardioprotector único.

Lo confirma hoy un trabajo llevado a cabo por investigadores del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC), del hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, y del CIBER de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), realizado en sofisticados modelos animales -ratón-, que concluye que el efecto cardioprotector durante un infarto mediado por metoprolol no es compartido por otros fármacos de la familia de los beta-bloqueantes de administración intravenosa habituales en la práctica clínica, como son atenolol y propranolol.

Para el líder del trabajo que se publica en la revista *European Heart Journal*, el **Dr. Borja Ibáñez**, jefe del Departamento de Investigación Clínica de CNIC, cardiólogo del Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz y Jefe de grupo en el CIBERCV, la investigación “demuestra propiedades cardioprotectoras únicas para metoprolol y supone un cambio de paradigma en el campo de la cardiología y el tratamiento del infarto agudo de miocardio”.

En 2013 el ensayo clínico METOCARD-CNIC, liderado y coordinado desde CNIC, demostró que la administración muy precoz de metoprolol durante un infarto reducía el daño en el corazón y sus secuelas.

Cuatro años después, en 2017, el mismo grupo de investigadores descifró cómo y por qué esta estrategia farmacológica simple y barata es tan eficiente. En ese estudio, publicado en ***Nature Communications***, se demostraba que el efecto cardioprotector observado provenía de su capacidad de bloquear a los neutrófilos -células inflamatorias que se activan durante las infecciones para eliminar a los patógenos-, evitando que se infiltren en el corazón infartado

Ahora, en 2020, este equipo demuestra que las propiedades protectoras del metoprolol no son compartidas por todos los fármacos de la familia de los beta-bloqueantes, lo que se denomina efecto de clase.

La investigación, asegura el investigador predoctoral del CNIC y farmacéutico Agustín Clemente, primer firmante del artículo, presenta “resultados muy relevantes que revisan y refinan la farmacoterapia cardiovascular, y subrayan la necesidad de no sobreentender los fármacos de una misma clase como idénticos en términos de actividad e indicación clínica”.

El infarto agudo de miocardio es una de las principales manifestaciones de enfermedad cardiovascular, así como el mayor responsable de muertes en todo el mundo. En España, cada año más de 70.000 personas sufren un infarto agudo de miocardio. En la actualidad, las guías de práctica clínica recomiendan la administración temprana de fármacos de la familia de los beta-bloqueantes en pacientes con signos de infarto, sin diferenciar entre ellos. Es por esto que los hallazgos de este trabajo adquieren tanta relevancia a nivel clínico.

Metoprolol, a diferencia de otros fármacos de la misma familia, evita la inflamación del corazón posterior a un infarto lo que resulta en una mayor protección.

Los neutrófilos, además de tener una función protectora frente a las infecciones, pueden “hiperactivarse” en otras situaciones, como durante un infarto de miocardio, y provocar un daño adicional muy importante al corazón. El metoprolol es capaz de modular esta hiperactivación de los neutrófilos impidiendo ese daño “inflamatorio” asociado al infarto, explica el Dr. Borja Ibáñez.

La investigación también ha analizado el efecto de los diferentes beta-bloqueantes en otros modelos de enfermedad aguda inflamatoria, como el daño pulmonar o la peritonitis. En todos ellos, señalan los investigadores, **el metoprolol se mostró como el único beta-bloqueante capaz de reducir el daño a estos órganos infligido por los neutrófilos hiperactivados**. Estos hallazgos podrían tener impacto en patologías donde el daño asociado a una hiper-activación de los neutrófilos contribuye al daño del órgano, como pueden ser la sepsis o incluso la COVID-19.

A partir del conocimiento generado por este grupo sobre el efecto cardioprotector del metoprolol, ahora se ha podido evaluar el efecto directo sobre el neutrófilo gracias al uso de técnicas de microscopía intravital 3D. “Esta tecnología de imagen avanzada nos ha posibilitado estudiar los cambios en la cinética y morfología celular que ocurren en el neutrófilo y que se encuentran asociados al tratamiento farmacológico con metoprolol, pudiendo así descartar un efecto directo sobre esta población de otros beta-bloqueantes intravenosos como atenolol o propranolol”, explica Agustín Clemente.

El bajo coste de este fármaco, menos de 2 euros un tratamiento agudo, añade un valor adicional a este descubrimiento

En colaboración con el **departamento de Bioinformática del CNIC,** los investigadores efectuaron estudios computacionales con el objetivo de evaluar el impacto que cada uno de los fármacos beta-bloqueantes estudiados tenía sobre el receptor adrenérgico tipo beta-1, diana de esta familia de fármacos. “De manera inesperada, hemos visto que, pese a ser de la misma familia, cada fármaco individual interactúa de forma distinta con el receptor adrenérgico beta-1, lo cual conlleva un cambio de estructura del receptor diferente en función del fármaco, induciendo una señalización molecular específica y un efecto celular concreto y único en el caso de metoprolol”, comenta el Dr. Eduardo Oliver, farmacólogo investigador del CNIC y del CIBERCV, beneficiario del programa atracción de talento de la Comunidad de Madrid y co-investigador principal del estudio

El Dr. Oliver añade que, “**a diferencia de los otros beta-bloqueantes estudiados, el metoprolol, cuando se une al receptor beta-1 adrenérgico, provoca un cambio de la estructura intracelular del mismo**, que favorece que se abra y pueda interaccionar con otras proteínas de su entorno, que serían las responsables del efecto inhibitorio único sobre la actividad del neutrófilo”.

Hasta ahora se pensaba que los fármacos beta-bloqueantes ejercían su efecto únicamente por impedir la unión de la adrenalina al receptor beta-1 adrenérgico, pero estos resultados confirman que la unión de metoprolol al receptor, además de bloquear la acción de la adrenalina, activa otras vías intracelulares, concepto que se conoce como “agonismo sesgado”.

La investigación concluye que el metoprolol debe ser un fármaco de elección en la práctica clínica frente a otros miembros de la misma familia. “Si se confirman estos datos en futuros ensayos clínicos, supondrá un cambio en las guías de uso clínico frente a esta devastadora enfermedad, ya que metoprolol, y no otro, debería ser el beta-bloqueante de elección para pacientes que estén sufriendo un infarto”, concluye el Dr. Borja Ibáñez.

El bajo coste de este fármaco, **menos de 2 euros** un tratamiento agudo, añade un valor adicional a este descubrimiento.

- Clemente-Moragón, A., Gómez, M., Villena-Gutiérrez, R., Lalama, D. V., García-Prieto, J., Martínez, F., . . . Ibáñez, B. (2020). Metoprolol exerts a non-class effect against ischaemia–reperfusion injury by abrogating exacerbated inflammation. European Heart Journal. doi:10.1093/eurheartj/ehaa733

URL de origen:https://www.cnic.es/es/noticias/ehj-metoprolol-un-farmaco-antiguo-con-propiedades-cardioprotectoras-unicas