'Nature Communications': Descifran el mecanismo por el que un fármaco conocido hace décadas reduce el tamaño del infarto

18/04/2017

Metoprolol es un tipo de betabloqueante que ha demostrado limitar el daño cardiaco de pacientes que están sufriendo un infarto

Científicos de Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III (CNIC) han descubierto un nuevo mecanismo de acción del metoprolol, un fármaco capaz de reducir las secuelas producidas durante un infarto si se administra precozmente. El equipo liderado por el Dr. Borja Ibáñez, Director del Departamento de Investigación Clínica del CNIC y cardiólogo en el Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz de Madrid, ha descifrado la razón por la que este medicamento resulta tan beneficioso: la administración rápida de metoprolol durante un infarto inhibe directamente la acción inflamatoria de los neutrófilos, un tipo de células sanguíneas. Esta disminución de la inflamación se traduce en una reducción del daño final en el corazón post-infarto. El hallazgo, publicado en Nature Communications, abre un escenario de nuevas aplicaciones para una estrategia farmacológica sencilla, segura y de bajo coste.

El infarto agudo de miocardio es una patología grave con una incidencia alta en España: se estima que más de 50.000 personas sufren un infarto cada año en nuestro país. En los últimos años se ha avanzado mucho en su tratamiento, especialmente gracias al uso extendido de la angioplastia coronaria, intervención con catéter que restablece el flujo sanguíneo de la arteria obstruida en el corazón. Sin embargo, muchos supervivientes sufren secuelas graves en el corazón que limitan su calidad de vida y generan un alto coste al sistema sanitario. La búsqueda de tratamientos que puedan limitar las secuelas irreversibles tras un infarto es un campo de extremada relevancia desde un punto de vista asistencial, pero también tiene importantes aspectos socioeconómicos.

Neutrófilos

Los neutrófilos son un tipo de células sanguíneas diseñadas para llegar y combatir las infecciones que ocurren en el organismo. En patologías no infecciosas, como es el infarto, los neutrófilos responden de manera exagerada contra el propio corazón dañándolo y aumentando las secuelas del infarto. Según explica el Dr. Ibáñez, "**en un infarto, lo más importante es reestablecer el flujo**

sanguíneo lo antes posible, pero, por desgracia, la llegada de sangre desencadena un proceso inflamatorio, iniciado por los neutrófilos, que induce un daño extra en el corazón". Dicho daño adicional que se produce tras el restablecimiento del flujo sanguíneo se conoce como "daño por reperfusión", y se considera un "mal necesario", ya que la arteria coronaria debe de abrirse lo antes posible.

El estudio demuestra que el metoprolol actúa sobre los neutrófilos reduciendo la inflamación post-infarto

El metoprolol es un fármaco "betabloqueante", empleado en clínica desde hace más de 30 años, barato (cuesta menos de 2 euros) y con un bajo interés comercial. En 2013 el ensayo clínico METOCARD-CNIC, liderado y coordinado desde CNIC por el mismo equipo de investigadores, demostró que la administración muy precoz de metoprolol durante un infarto reducía el daño en el corazón y sus secuelas. Han sido necesarios 7 años de trabajo por el mismo grupo de investigadores para descifrar cómo y porqué esta estrategia farmacológica simple y barata es tan eficiente.

En el estudio que se publica hoy en *Nature Communications* se demuestra que la administración temprana de metoprolol protege al corazón actuando directamente sobre los neutrófilos. "**El metoprolol en sangre altera el comportamiento de los neutrófilos, los 'aturde', limitando su acción inflamatoria y dañina sobre el músculo cardiaco**", explica Jaime García-Prieto, primer autor del artículo. Los neutrófilos inician una reacción inflamatoria compleja y organizada cuando se restablece el flujo sanguíneo que tiene consecuencias negativas. García-Prieto explica que "una vez los neutrófilos llegan al corazón tras restablecer el flujo de sangre al tratar el infarto, actúan desmesuradamente induciendo la muerte de células cardiacas que, aunque debilitadas, habían sobrevivido al infarto". Como señala Andrés Hidalgo, investigador del CNIC, "la interacción neutrófilo-plaqueta es fundamental para que los neutrófilos infiltren en el tejido. El metoprolol bloquea estas interacciones de manera drástica limitando así la llegada de estas células". Dichas interacciones forman además agregados de células sanguíneas que bloquean la microcirculación del corazón post-infarto.

En este sentido, el Dr. Antonio Fernández-Ortiz, co-investigador de este trabajo desde CNIC, y cardiólogo del Hospital Clínico San Carlos, subraya que "sabíamos que las plaquetas son un factor importante en el coágulo que causa el infarto, pero hasta ahora no teníamos certeza de que además participaran de manera orquestada con los neutrófilos para magnificar el daño asociado al infarto". En definitiva, durante un infarto "lo primero es restablecer el flujo sanguíneo lo antes posible, pero debemos intentar acondicionar el corazón para su llegada administrando metoprolol en este caso", concluye el Dr. Ibáñez.

Este hallazgo, publicado en *Nature Communications*, abre un escenario de nuevas aplicaciones para esta terapia

El Dr. Valentín Fuster, Director General de CNIC y Physician in Chief del Mount Sinai Hospital en Nueva York, también investigador de este trabajo, apunta por su parte que "la tecnología de imagen presente en el CNIC nos ha permitido conocer de manera muy concisa el estado del corazón de pacientes que han sufrido esta patología, ayudando a descifrar un nuevo mecanismo de acción de este fármaco que hemos utilizado durante décadas".

Han sido necesarios 7 años de trabajo colaborativo entre CNIC, el Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, integrantes del CIBER de enfermedades cardiovasculares, y otros centros nacionales e internacionales

Este trabajo, coordinado desde CNIC, es un ejemplo de colaboración multidisciplinar y en red ya que además del CNIC y del Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz (IIS-FJD), han participado el Hospital Clínico San Carlos, Hospital Universitario Quirón Madrid, Hospital Central de Asturias, Complejo Hospitalario Ruber Juan Bravo, Hospital de Basurto y Hospital Monte Sinaí de Nueva York (EEUU). La mayoría de estas instituciones son miembros del recién creado CIBER de enfermedades cardiovasculares (CIBERCV) dentro del grupo liderado por el Dr. Ibáñez. En él han participado cardiólogos, médicos de emergencia extrahospitalaria, veterinarios, bioquímicos, biólogos, físicos e ingenieros, todos imbricados actualmente en el consorcio CIBERCV.

García-Prieto, J., Villena-Gutiérrez, R., Gómez-Tech, M., Bernardo, E., Pun-García, A., García-Lunar, I., . . . Ibáñez, B. (2017). Neutrophil stunning by metoprolol reduces infarct size. Nature Communications. doi:10.1038/NCOMMS14780

URL de origen:https://www.cnic.es/es/noticias/nature-communications-descifran-mecanismo-por-que-un-farmaco-conocido-hace-decadas-reduce