

## COMENTARIO EDITORIAL

# Betabloqueantes y Covid-19

E. Asín Cardiel, MD, PhD; E. León Aliz, MD

Enrique Asín  
Cardiel

La repercusión mundial de la pandemia por COVID-19 que padecemos es enorme en términos sanitarios y económicos. Por su rápida expansión, desde su comienzo se han investigado diferentes líneas terapéuticas. Además de las medidas preventivas, la evidencia de la eficacia de los tratamientos es escasa y ha ido cambiando en poco tiempo.

La evolución de los pacientes que padecen la infección por SARS-COV-2 es variable y, aunque en la mayoría de los casos las manifestaciones clínicas son ligeras, en un significativo porcentaje son graves, desarrollando un distrés respiratorio agudo (SDRA) que puede requerir ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y ventilación mecánica, pudiendo evolucionar a fracaso multiorgánico y, finalmente, la muerte. En estos pacientes graves se ha observado un estado proinflamatorio y protrombótico (1) y es fundamental, en relación con el pronóstico, la interferencia terapéutica en este proceso. Las vías de investigación abiertas en las diferentes alternativas de tratamiento para la COVID-19 se han orientado fundamentalmente en dos direcciones: una, neutralizar el virus, y otra, minimizar la anómala cascada inmunoinflamatoria causante de la afectación pulmonar y multiorgánica.

En la patogénesis de la infección SARS-COV-2 se ha demostrado la presencia de niveles elevados de diferentes citoquinas proinflamatorias (2, 3) en los pacientes que presentan SDRA. Al comienzo de una infección los neutrófilos pueden jugar un papel beneficioso en la respuesta inmunológica. Sin embargo, esta respuesta neutrofilica mantenida y exagerada puede ser nociva al activar moduladores que produzcan daño celular a nivel alveolar y SDRA (4,5). Los pacientes con COVID-19 en estadio avanzado presentan como consecuencia del desbalance inmunoinflamatorio una serie de alteraciones fisiopatológicas, que pueden ser letales (6). La infiltración neutrofilica, el exudado inflamatorio en el espacio alveolar, la infiltración mononuclear etc, condicionan hipoxemia severa y la necesidad de ingreso en UCI y ventilación mecánica. Por ello han sido propuestas diferentes alternativas terapéuticas dirigidas a la amortiguación del efecto neutrofilico, de la NETosis (mecanismo en el que los neutrófilos liberan una red de "trampas" extracelula-

res) y de la tormenta citoquinica observada en enfermos graves de COVID-19 (7).

La sobreactividad del sistema simpático con repercusión en la homeostasis inmunoinflamatoria en pacientes críticos puede ser nociva, con aumento del consumo de oxígeno, del catabolismo e hipercoagulabilidad (8,9).

Los betabloqueantes, más allá del efecto demostrado en los procesos cardiovasculares, pueden tener un papel relevante en la modulación de la respuesta inmunoinflamatoria exagerada (10). En algunos estudios realizados en pacientes críticos por sepsis o distrés respiratorio agudo se demostró un efecto beneficioso de estos fármacos, lo cual puede llevar consigo acortamiento del tiempo de la ventilación mecánica (11,12,13).

Aunque hay controversia entre el riesgo/beneficio de la utilización de betabloqueantes en pacientes críticos, así como de la duración del tratamiento y su retirada, estudios recientes han demostrado también el potencial efecto beneficioso de estos fármacos en la disminución de la respuesta inflamatoria en la cardiopatía isquémica y en el cáncer (14,15,16).

Clemente-Moragón y cols. publican un interesante estudio piloto (17) en pacientes con COVID-19 y estado crítico con ventilación mecánica, tratados con metoprolol. En el mismo se comparan los resultados de un grupo de 12 pacientes tratados durante 3 días con tres dosis diarias de 5 mgrs de este fármaco, con un grupo control en el que no se administró este betabloqueante. El objetivo principal del estudio fue valorar el efecto del metoprolol sobre los marcadores inflamatorios (fundamentalmente neutrófilos y NETs) y la liberación de citoquinas. Los objetivos secundarios fueron analizar el posible efecto del tratamiento en la mejoría de la función pulmonar, duración de la ventilación mecánica y en el tiempo de estancia en la UCI.

Los resultados del estudio (17) mostraron una significativa reducción en el contenido de neutrófilos, en el grupo tratado con metoprolol, así como de los biomarcadores de NETosis; de células inflamatorias, y de quimiocina (MCP -1), en el lavado broncoalveolar en los tratados con metoprolol, después de 3 días de tratamiento. En relación con los parámetros de función respiratoria (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>) mejoraron de forma significativa después de

3 días de tratamiento, lo cual no ocurrió en el grupo control, en el que empeoraron aunque no de forma estadísticamente significativa. El tiempo de duración de la ventilación mecánica y el de estancia en UCI también fue menor en el grupo tratado aunque sin significación estadística. Estos datos son indicativos del beneficio del metoprolol en la inflamación pulmonar y en la oxigenación.

En nuestra opinión, este estudio (17) puede abrir una nueva vía de tratamiento en pacientes con COVID-19 en estado crítico e incluso en otros pacientes con distrés respiratorio no COVID-19, con un fármaco que ha mostrado ser seguro, barato y con fácil disponibilidad. El efecto del metoprolol puede ser beneficioso al intervenir en la respuesta inmunoinflamatoria exagerada que se produce en algunos pacientes tras la infección por virus SARS COV-2. Este efecto probablemente no es extensivo a los betabloqueantes en general ya que en un estudio previo llevado a cabo por los propios autores en ratones con daño pulmonar inducido, solamente observaron efecto beneficioso en la inflamación mediada por neutrófilos y la interacción neutrófilos plaquetas con metoprolol y no con otros betabloqueantes (18).

Otro aspecto a resaltar de este estudio sería, probablemente, la importancia de haber comenzado relativamente pronto el tratamiento con metoprolol (<72hs) en la hipótesis de frenar el daño pulmonar y multiorgánico progresivo y cortar también el círculo vicioso derivado del mantenimiento prolongado de la ventilación mecánica.

Las limitaciones del estudio son evidentes al ser un pequeño ensayo piloto realizado en un solo centro y por el sesgo previo a la aleatorización excluyendo pacientes extremadamente graves, EPOC, deterioro hemodinámico, tromboembolismo pulmonar etc. No pretende sacar conclusiones definitivas, sin embargo es enormemente estimulante para continuar en esta vía de investigación que pueda dar lugar a estudios más amplios que confirmen estos resultados, y que pudieran permitir introducir este tratamiento en los protocolos de manejo de los pacientes con COVID -19 en estado crítico, probablemente en fases más precoces del inicio del camino mórbido del SDRA. Ello puede constituir una importante aportación para mejorar el pronóstico en estos pacientes y aliviar la sobrecarga de los sistemas sanitarios.

## BIBLIOGRAFIA

- Wang J, Jiang M, Chen X, Montaner LJ. Cytokine storm and leukocyte changes in mild versus severe SARS-CoV-2 infection: Review of 3939 COVID-19 patients in China and emerging pathogenesis and therapy concepts. *Journal of leukocyte biology* 2020;108:17-41.
- Li HP, He X, Zhang L, Li CX, Li SQ, Li QY. Therapeutic Agents Rounding Up the Immunopathology of COVID-19. *Therapeutics and clinical risk management* 2021;17:657-668.
- Buonaguro FM, Puzanov I, Ascierto PA. Anti-IL6R role in treatment of COVID-19-related ARDS. *Journal of translational medicine* 2020;18:165.
- Galani IE, Andreaskos E. Neutrophils in viral infections: Current concepts and caveats. *Journal of leukocyte biology* 2015;98:557-564.
- Middleton EA, He XY, Denorme F, et al. Neutrophil extracellular traps contribute to immunothrombosis in COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Blood* 2020;136:1169-1179.
- Mosaddeghi P, Shahabinezhad F, Dehghani Z, et al. Therapeutic Approaches for COVID-19 Based on the Interferon-mediated Immune Responses. *Current Signal Transduction Therapy* 2021;16 (3).
- Gillot C, Favresse J, Mullier F, Lecompte T, Dogné JM, Douxfils J. NETosis and the Immune System in COVID-19: Mechanisms and Potential Treatments. *Frontiers in pharmacology* 2021;12: 708302.
- Porzionato A, Emmi A, Barbon S, et al. Sympathetic activation: a potential link between comorbidities and COVID-19. *FEBS J.* 2020 Sep; 287(17):3681-3688.
- Oberbeck R, van Griensven M, Nickel E, Tschernig T, Wittwer T, Pape HC. Influence of beta-adrenoceptor antagonists on hemorrhage-induced cellular immune suppression. *Shock (Augusta, Ga.)* 2002;18:331-335.
- Coppola S, Froio S, Chiumello D.  $\beta$ -blockers in critically ill patients: from physiology to clinical evidence. *Critical care (London, England)* 2015;19:119.
- Chacko CJ, Gopal S. Systematic review of use of  $\beta$ -blockers in sepsis. *Journal of anaesthesiology, clinical pharmacology* 2015;31:460-465.
- Cotton BA, Snodgrass KB, Fleming SB, et al. Beta-blocker exposure is associated with improved survival after severe traumatic brain injury. *The Journal of trauma* 2007;62:26-33.
- Noveanu M, Breidthardt T, Reichlin T, et al. Effect of oral  $\beta$ -blocker on short and long-term mortality in patients with acute respiratory failure: results from the BASEL-II-ICU study. *Critical care (London, England)* 2010;14:R198.
- García-Prieto J, Villena-Gutiérrez R, Gómez M, et al. Neutrophil stunning by metoprolol reduces infarct size. *Nature communications* 2017;8:14780.
- Le DE, Pascotto M, Leong-Poi H, Sari I, Micari A, Kaul S. Anti-inflammatory and pro-angiogenic effects of beta blockers in a canine model of chronic ischemic cardiomyopathy: comparison between carvedilol and metoprolol. *Basic research in cardiology* 2013;108:384.
- Barbieri A, Robinson N, Palma G, Maurea N, Desiderio V, Botti G. Can Beta-2-Adrenergic Pathway Be a New Target to Combat SARS-CoV-2 Hyperinflammatory Syndrome?-Lessons Learned From Cancer. *Frontiers in immunology* 2020;11: 588724.
- Clemente-Moragón A, Martínez-Milla J, Oliver E, et al. Metoprolol in Critically Ill Patients With COVID-19. *Journal of the American College of Cardiology* 2021;78:1001-1011.
- Clemente-Moragón A, Gómez M, Villena-Gutiérrez R, et al. Metoprolol exerts a non-class effect against ischaemia-reperfusion injury by abrogating exacerbated inflammation. *European heart journal* 2020;41:4425-4440.