

La N-acetilcisteína reduce el progreso de daño cardíaco en modelos experimentales

Dra. Alicia García Pérez¹✉ , Dra. Leydi Mora Viera¹ y Dr.C. David R. Abreu Reyes² 

¹Departamento Básico-Clínico, Universidad de Ciencias Médicas Villa Clara. Santa Clara, Villa Clara, Cuba.

²Universidad Estatal Paulista (Universidad de Estadual Paulista) Júlio de Mesquita Filho, UNESP. Botucatu, São Paulo, Brasil.

Full English text of this article is also available

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido: 16 de febrero de 2019

Aceptado: 18 de abril de 2019

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses

Abreviaturas

EO: estrés oxidativo

NAC: N-acetilcisteína

RESUMEN

La N-acetilcisteína es conocida en varias especialidades médicas. Su empleo en cardiología se ha incrementado desde hace décadas, por su potencial para disminuir el impacto del daño por reperfusión en el infarto miocárdico agudo. Pero el espectro de sus efectos es aún mayor, tiene acciones sobre los radicales de oxígeno, con un papel protector, por la vía de los grupos sulfhidrilos de regiones importantes de la membrana celular, los cuales interfieren y tienen efecto en la función endotelial y en los procesos complejos de adhesión como efectos secundarios; así como otros fenómenos del compartimento extravascular. Estos procesos están estrechamente relacionados con el aparato cardiovascular.

Palabras clave: Lesión miocárdica, Daño por reperfusión, Estrés oxidativo, N-acetilcisteína

N-acetylcysteine reduces myocardial injury progression in experimental models

ABSTRACT

N-acetylcysteine is known in a number of medical specialties and its ability to decrease the impact of reperfusion injury in acute myocardial infarction has boosted its use in cardiology over the past decades. N-acetylcysteine has a far-reaching range of effects since it functions as a protective agent against oxygen radicals through sulfhydryl groups in important regions of the cell membrane that interfere and affect endothelial functioning and complex adhesion processes as side effects; as well as other phenomena of the extravascular compartment. These processes are closely related to the cardiovascular system.

Keywords: Myocardial injury, Reperfusion injury, Oxidative stress, N-acetylcysteine

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca tiene una rápida tasa de incremento internacional en el fragmento de la población más envejecida y con incremento de la prevalencia de obesidad, diabetes mellitus e hipertensión arterial.; sin embargo, su patogénesis es compleja y multifactorial. Existen datos clínicos y experimentales concluyentes que indican el papel central que juega el estrés oxidativo (EO) en la patogenia de la enfermedad¹.

✉ A García Pérez
Universidad de Ciencias Médicas
Departamento de Farmacología
Carretera Acueducto y Circunvalación. Santa Clara, Villa Clara, Cuba.
Correo electrónico:
aliciagp@infomed.sld.cu

Las especies reactivas del oxígeno son formadas por la reducción incompleta de este gas durante la respiración normal en organismos aerobios. Estas especies son altamente reactivas e incluyen radicales libres que contienen uno o más electrones no apareados, como el anión superóxido ($O_2^{\cdot-}$) y el radical hidroxilo (OH^{\cdot}), y no radicales como el peróxido de hidrógeno (H_2O_2). Se ha estimado que entre 0,2-2,0% del oxígeno molecular consumido por la mitocondria *in vitro* puede ser convertido en anión superóxido por el intercambio en el transporte de electrones, pero la cantidad producida de este anión *in vivo* puede ser menor. Además, con la respiración mitocondrial, el anión superóxido es generado por oxidasas NADPH (siglas en inglés de dinucleótido de nicotinamida-adenina-fosfato reducida), óxido nítrico sintetasa, xantina oxidasas, lipoxigenasas, mieloperoxidasas e isoenzimas del citocromo P450. Debido a que la producción de radicales libres es inherente a la fisiología normal, las células han incorporado ambos mecanismos (enzimático y no enzimático) de defensa antioxidante para mantener el balance redox. Las modificaciones en la homeostasis redox para el balance entre la generación de especies reactivas de oxígeno y los mecanismos antioxidantes endógenos resultan en el EO, el cual está implicado en la patogenia de varias enfermedades incluidas algunas del sistema cardiovascular².

ESTRÉS OXIDATIVO

El EO puede contribuir al desarrollo del remodelado cardíaco y la fibrosis^{3,4}, y estas adaptaciones cardíacas pueden finalmente contribuir al deterioro del miocardio⁵. Por ejemplo, ha sido demostrado que el EO incrementa la expresión de colágeno cardíaco tipos I y IV y fibronectina, y la disfunción de la contractilidad en ratas diabéticas⁶. También existe evidencia del papel que juega en el desarrollo de la fibrosis cardíaca dependiente de angiotensina II en ratas⁷ y ratones⁸.

Existe evidencia que el contenido de glutatión (L-gamma-Glutamil-L-cysteinil-glicina) del ventrículo izquierdo es reducido en el fallo cardíaco⁹, e impera un particular interés en restaurar su contenido con la suplementación de un precursor por vía oral, la N-acetilcisteína (NAC), que reduce el EO y restaura la función y el daño cardíaco asociado en ratas⁹. Además, el tratamiento con NAC, reduce la expresión de una citocina proinflamatoria y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), cuyos receptores se expresan

en estas ratas. Por tanto, el tratamiento con NAC reduce los niveles séricos de TNF- α , además de los de la metaloproteincinasa 9 de la matriz (MMP-9) y la metaloproteincinasa 2 (MMP-2) en pacientes con infarto agudo de miocardio¹⁰. Estas citocinas y enzimas juegan un importante papel en el desarrollo de la fibrosis cardíaca, el remodelado y la consecuente disfunción del corazón.

La molécula de NAC se utiliza ampliamente como medicamento mucolítico; es decir, dirigido a fluidificar la mucosidad del tracto respiratorio. Se puede encontrar en forma de comprimidos efervescentes o como ingrediente de medicamentos antigripales¹¹.

Es poco conocida su acción como antioxidante y, posiblemente, la NAC sea una de las moléculas antioxidantes más potentes a la cual, por supuesto, se le puede atribuir una aplicación terapéutica beneficiosa¹².

Se han desarrollado una serie de moléculas que poseen una doble acción antioxidante, previenen la oxidación por quelación de cationes metálicos y atrapan los radicales libres. Entre ellas se encuentran la penicilamina, utilizada para el tratamiento de la artritis reumatoide; el mesna (2-sulfaniletansulfonato de sodio), empleado como uroprotector en la quimioterapia asociado a ciclofosfamida, para evitar las cistitis hemorrágicas; y la N-acetilcisteína^{11,12}. Esta última es un fármaco con presencia de un grupo mercapto (-SH) libre, que es el responsable de sus acciones terapéuticas. Por un lado, actúa como antioxidante al neutralizar los radicales libres antes de que estos reaccionen con cualquier estructura del organismo y, de este modo, evita el daño sobre estructuras celulares y también que se propague la génesis de radicales, que es muy frecuente una vez generados¹¹. Al reaccionar estos radicales libres, la NAC se transforma, a su vez, en un radical (-S) que es mucho más estable (poco reactivo) debido a que: a) el gran tamaño del átomo de azufre le permite retener la carga electrónica y b) se inactiva fácilmente al formar dímeros mediante puentes disulfuro¹².

Por otro lado, actúa como antioxidante preventivo, ya que los grupos mercapto y carboxílico son capaces de combinarse con cationes metálicos que actuarían como agentes quelantes y evitarían la formación rápida de nuevos radicales libres¹². Además, cabe destacar que la NAC se asemeja al glutatión, que es el principal antioxidante destoxicante de la célula. De esta forma, intervendrá –entre otras cosas– en reacciones de fase II del metabolismo, lo que facilita la excreción de tóxicos y sustancias de distinta naturaleza, gracias a su carácter nucleófilo

por la presencia del grupo mercapto (-SH)¹¹.

ESTUDIOS CLÍNICOS Y EXPERIMENTALES

Hay investigadores que han tratado de reevaluar el mecanismo por el cual la NAC actúa como precursor de la síntesis de glutatión en el contexto de su actividad como antioxidante, de ahí que se hayan examinado algunos resultados de estudios recientes para establecer los prerrequisitos y valorar la actividad antioxidante inducida por NAC.

El cambio para compensar la hipertrofia ventricular izquierda durante el fallo cardíaco es un evento crítico en pacientes con elevación mantenida de la tensión arterial, como ocurre en la hipertensión arterial sistémica y la estenosis aórtica¹³. Existen múltiples mecanismos implicados en el desarrollo del fallo cardíaco, pero su fisiopatología aún no es completamente conocida^{14,15}. Entre ellos se encuentra el EO que desempeña su papel en el remodelado cardíaco patológico y la transición a la insuficiencia cardíaca^{2,16}; pero su importancia en inducir el daño del miocardio y la terapia antioxidante aún representa un problema de controversia en el tratamiento del fallo cardíaco^{17,18}.

El glutatión es un tripéptido endógeno no proteínico constituido por 3 aminoácidos (cisteína, glutamato y glicina), importante en la defensa celular frente al EO¹⁹, y se sintetiza dentro de las células donde mantiene altas concentraciones²⁰. En el fallo cardíaco hay cambios en el glutatión en estado reducido y su concentración total decrece en el miocardio^{21,22}, por eso la NAC –molécula con propiedades antioxidantes que contiene grupos sulfhidrilos–, actúa como precursora de la cisteína en la síntesis de glutatión y su administración ha demostrado restaurar los niveles de glutatión y reducir el EO en ratas con infarto cardíaco²¹.

Por otra parte, la NAC atenúa la hipertrofia cardíaca y de los miocitos, la disfunción del ventrículo izquierdo, la fibrosis intersticial, y la propensión a las arritmias en diferentes modelos experimentales con daño cardíaco^{22,23}. Sin embargo, sus efectos en el período de cambios para compensar la hipertrofia ventricular izquierda en el fallo cardíaco clínico no han sido bien establecidos. Por eso, en una Universidad de São Paulo, Brasil, se realizó una investigación con el objetivo de demostrar los beneficios de la NAC en la reducción de la fibrosis miocárdica para compensar la hipertrofia ventricular izquierda durante el fallo cardíaco en un modelo experimental

de estenosis supra-avalvular aórtica inducida en ratas²⁴. Los animales de experimentación se distribuyeron en 3 grupos de tratamiento y se evaluaron diferentes variables mediante ecocardiografía, análisis morfológico e histológico del ventrículo izquierdo y otros órganos, y otras técnicas de laboratorio que incluyen la cromatografía líquida de alta eficacia, y llegaron a la conclusión que el tratamiento con NAC restaura totalmente el glutatión en el miocardio, reduce el EO sistémico y miocárdico, produce cambios en la señalización de las proteínas cinasas activadas por mitógeno y atenúa la fibrosis miocárdica.

Existen otros estudios científicos en animales de experimentación, como el de Giam *et al*²⁵, que han tenido como objetivo principal demostrar que la que NAC puede reducir el EO, el remodelado y la fibrosis en el fallo cardíaco. La miocardiopatía hipertrófica en muchas ocasiones progresa hacia la falla cardíaca con fracción de eyección preservada, debido a la alteración paulatina de la función diastólica con o sin repercusión en la función sistólica. La causa resulta imprecisa, pero se han relacionado varios factores de riesgo en la variedad de la enfermedad con predisposición genética, como ocurre en la miocardiopatía hipertrófica familiar; entre ellos, la hipertensión arterial y la hiperlipidemia, los cuales constituyen diagnósticos relacionados, que probablemente serán los más asociados en el futuro. Por eso existe el interés por varios tratamientos encaminados a minimizar la disfunción diastólica observada en esta enfermedad²⁵.

No existen estudios investigativos que relacionen las fuertes implicaciones de las modificaciones redox en la miocardiopatía hipertrófica, debido a mutaciones en las proteínas sarcoméricas, y el papel potencial de las especies reactivas de oxígeno en las proteínas miofilamentosas para inducir la exacerbación del fenotipo de esta miocardiopatía. No obstante, estudios previos indican que la asociación de estas especies reactivas de oxígeno con las modificaciones de las proteínas sarcoméricas son, comúnmente, el mayor mecanismo de producción de las alteraciones de la función diastólica en la cardiomiopatía hipertrófica familiar.

Tsai *et al*²⁶, demostraron el crecimiento significativo de miofilamentos en respuesta al Ca²⁺, con disfunción diastólica, que es –probablemente– la causa del remodelado cardíaco. Por su parte, Alves *et al*²⁷ y Wilder *et al*²⁸, en sendos estudios, evaluaron el estado redox y la función ventricular en ratones transgénicos, en un modelo de miocardiopatía hiper-

trófica familiar expresado por una mutación del gen de la tropomiosina, donde el residuo de ácido glutámico de la posición 180 fue sustituido por glicina (Tm-E180G). Los ratones (Tm-E180G) desarrollaron una disfunción diastólica grave, más hipertrofia y dilatación atrial izquierda a las 2 semanas de edad; además, presentaban signos tempranos de EO en la forma de modificaciones oxidativas crecientes de filamentos de miosina y activación de las señales de las proteínas cinasas activadas por mitógeno. El significado de estos estudios se extiende al hecho de la reversibilidad de la hipertrofia y dilatación del atrio izquierdo, además, aportan evidencias de mecanismos básicos de reversión de anomalías diastólicas en la cardiomiopatía hipertrófica a nivel de los miofilamentos.

En relación con estos resultados se tiene la hipótesis de que el tratamiento con NAC, un precursor del glutatión, puede revertir el EO en modelos experimentales, así como la progresión a la hipertrofia y a la disfunción diastólica^{26,28}.

BIBLIOGRAFÍA

- Seddon M, Looi YH, Shah AM. Oxidative stress and redox signalling in cardiac hypertrophy and heart failure. *Heart*. 2007;93(8):903-7.
- Madamanchi NR, Runge MS. Redox signaling in cardiovascular health and disease. *Free Radic Biol Med*. 2013;61:473-501.
- Tsutsui H, Kinugawa S, Matsushima S. Oxidative stress and heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011;301(6):H2181-90.
- Tham YK, Bernardo BC, Ooi JY, Weeks KL, McMullen JR. Pathophysiology of cardiac hypertrophy and heart failure: signaling pathways and novel therapeutic targets. *Arch Toxicol*. 2015; 89(9):1401-38.
- Aragno M, Mastrocola R, Alloatti G, Vercellinato I, Bardini P, Geuna S, et al. Oxidative stress triggers cardiac fibrosis in the heart of diabetic rats. *Endocrinology*. 2008;149(1):380-8.
- Zhao W, Zhao T, Chen Y, Ahokas RA, Sun Y. Oxidative stress mediates cardiac fibrosis by enhancing transforming growth factor-beta1 in hypertensive rats. *Mol Cell Biochem*. 2008;317(1-2):43-50.
- Worou ME, Belmokhtar K, Bonnet P, Vourc'h P, Machet MC, Khamis G, et al. Hemin decreases cardiac oxidative stress and fibrosis in a rat model of systemic hypertension via PI3K/Akt signaling. *Cardiovasc Res*. 2011;91(2):320-9.
- Li YQ, Li XB, Guo SJ, Chu SL, Gao PJ, Zhu DL, et al. Apocynin attenuates oxidative stress and cardiac fibrosis in angiotensin II-induced cardiac diastolic dysfunction in mice. *Acta Pharmacol Sin*. 2013;34(3):352-9.
- Talasz AH, Khalili H, Jenab Y, Salarifar M, Broumand MA, Darabi F. N-Acetylcysteine effects on transforming growth factor- β and tumor necrosis factor- α serum levels as pro-fibrotic and inflammatory biomarkers in patients following ST-segment elevation myocardial infarction. *Drugs R D*. 2013;13(3):199-205.
- Lehrer SS, Geeves MA. The myosin-activated thin filament regulatory state, M⁻open: a link to hypertrophic cardiomyopathy (HCM). *J Muscle Res Cell Motil*. 2014;35(2):153-60.
- Cazzola M, Calzetta L, Page C, Jardim J, Chuchalin AG, Rogliani P, et al. Influence of N-acetylcysteine on chronic bronchitis or COPD exacerbations: a meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 2015;24(137):451-61.
- Lasram MM, Lamine AJ, Dhoub IB, Bouzid K, Annabi A, Belhadjmidia N, et al. Antioxidant and anti-inflammatory effects of N-acetylcysteine against malathion-induced liver damages and immunotoxicity in rats. *Life Sci*. 2014;107(1-2):50-8.
- Drazner MH. The progression of hypertensive heart disease. *Circulation*. 2011;123(3):327-34.
- Crozatier B, Ventura-Clapier R. Inhibition of hypertrophy, per se, may not be a good therapeutic strategy in ventricular pressure overload: other approaches could be more beneficial. *Circulation*. 2015;131(16):1448-57.
- Zwadlo C, Schmidtman E, Szaroszyk M, Kattih B, Froese N, Hinz H, et al. Antiandrogenic therapy with finasteride attenuates cardiac hypertrophy and left ventricular dysfunction. *Circulation*. 2015; 131(12):1071-81.
- Sag CM, Santos CX, Shah AM. Redox regulation of cardiac hypertrophy. *J Mol Cell Cardiol*. 2014;73: 103-11.
- Münzel T, Gori T, Keaney JF, Maack C, Daiber A. Pathophysiological role of oxidative stress in systolic and diastolic heart failure and its therapeutic implications. *Eur Heart J*. 2015;36(38):2555-64.
- Altenhöfer S, Radermacher KA, Kleikers PW, Winkler K, Schmidt HH. Evolution of NADPH oxidase inhibitors: Selectivity and mechanisms for target engagement. *Antioxid Redox Signal*. 2015; 23(5):406-27.
- Fratelli M, Goodwin LO, Ørom UA, Lombardi S, Tonelli R, Mengozzi M, et al. Gene expression

- profiling reveals a signaling role of glutathione in redox regulation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005; 102(39):13998-4003.
20. Rushworth GF, Megson IL. Existing and potential therapeutic uses for N-acetylcysteine: the need for conversion to intracellular glutathione for antioxidant benefits. *Pharmacol Ther*. 2014;141(2): 150-9.
 21. Adamy C, Mulder P, Khouzami L, Andrieu-abadie N, Defer N, Candiani G, *et al*. Neutral sphingomyelinase inhibition participates to the benefits of N-acetylcysteine treatment in post-myocardial infarction failing heart rats. *J Mol Cell Cardiol*. 2007; 43(3):344-53.
 22. Lombardi R, Rodriguez G, Chen SN, Ripplinger CM, Li W, Chen J, *et al*. Resolution of established cardiac hypertrophy and fibrosis and prevention of systolic dysfunction in a transgenic rabbit model of human cardiomyopathy through thiol-sensitive mechanisms. *Circulation*. 2009;119(10): 1398-407.
 23. Foltz WU, Wagner M, Rudakova E, Volk T. N-acetylcysteine prevents electrical remodeling and attenuates cellular hypertrophy in epicardial myocytes of rats with ascending aortic stenosis. *Basic Res Cardiol* [Internet]. 2012 [citado 11 Feb 2019]; 107(5):290. Disponible en: <http://doi.org/10.1007/s00395-012-0290-4>
 24. Reyes DR, Gomes MJ, Rosa CM, Pagan LU, Damatto FC, Damatto RL, *et al*. N-Acetylcysteine influence on oxidative stress and cardiac remodeling in rats during transition from compensated left ventricular hypertrophy to heart failure. *Cell Physiol Biochem*. 2017;44(6):2310-21.
 25. Giam B, Chu PY, Kuruppu S, Smith AI, Horlock D, Kiriazis H, *et al*. N-acetylcysteine attenuates the development of cardiac fibrosis and remodeling in a mouse model of heart failure. *Physiol Rep* [Internet]. 2016 [citado 12 Feb 2020];4(7):e12757. Disponible en: <http://doi.org/10.14814/phy2.12757>
 26. Tsai CT, Wu CK, Lee JK, Chang SN, Kuo YM, Wang YC, *et al*. TNF- α down-regulates sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ ATPase expression and leads to left ventricular diastolic dysfunction through binding of NF- κ B to promoter response element. *Cardiovasc Res*. 2015;105(3):318-29.
 27. Alves ML, Dias FA, Gaffin RD, Simon JN, Montminy EM, Biesiadecki BJ, *et al*. Desensitization of myofilaments to Ca as a therapeutic target for hypertrophic cardiomyopathy with mutations in thin filament proteins. *Circ Cardiovasc Genet*. 2014;7(2):132-43.
 28. Wilder T, Ryba DM, Wieczorek DF, Wolska BM, Solaro RJ. N-acetylcysteine reverses diastolic dysfunction and hypertrophy in familial hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015;309(10):H1720-30.