Rev Clin Esp. 2013;213(Espec Congr):77

Revista Clínica Española

https://www.revclinesp.es

RV-58. - LA L-CARNITINA PREVIENE LOS PROCESOS OXIDATIVOS E INFLAMATORIOS ASOCIADOS AL TRATAMIENTO CON SUNITINIB

O. Aramburu Bodas[1], M. Ruiz Armenta[2], S. Zambrano Sevilla[2], A. Blanca Lobato[2], J. Miguel Carrasco[2], J. Arias Jiménez[1], A. Mate Barrero[2], C. Vázquez Cueto[2]

[1]Servicio de Medicina Interna. Hospital Virgen Macarena. Sevilla.[2]Departamento de Fisiología y Zoología. Universidad de Sevilla. Sevilla.

Resumen

Objetivos: El sunitinib, fármaco inhibidor de la tirosina kinasa, está indicado actualmente para el tratamiento del carcinoma renal avanzado y de los tumores gastrointestinales estromales. Muchos trabajos relacionan su uso con la aparición de hipertensión arterial (HTA), y con el desarrollo de insuficiencia cardiaca. Estudios previos de nuestro grupo han puesto de manifiesto, las propiedades antihipertensiva, antioxidante y antiinflamatoria de la L-carnitina (LC) en la HTA. El objetivo de este trabajo es analizar la capacidad antioxidante y antiinflamatoria de la LC frente a la cardiotoxicidad del sunitinib.

Métodos: Estudio realizado en ratas Wistar de peso 280 a 350 g, divididas en cuatro grupos: (1) controles normotensas; (2) tratadas con sunitinib (25 mg/Kg/día); (3) tratadas con LC (400 mg/Kg/día); y (4) tratadas con sunitinib másLC. La duración del tratamiento con sunitinib en los grupos (2) y (4) fue de 8 semanas. La LC, en los grupos (3) y (4), se administró durante 10 semanas, comenzando 2 semanas antes de la administración de sunitinib. Al finalizar el tratamiento, los animales se sacrificaron, se extirpó el corazón y se aisló el ventrículo izquierdo. Tras homogeneizar el ventrículo izquierdo en el tampón adecuado, se procedió al estudio de la expresión génica y proteica de las enzimas antioxidantes: glutatión peroxidasa (GPx), glutatión reductasa (GR) y superóxido dismutasa (SOD); y de la expresión génica de citoquinas proinflamatorias, interleuquina-1? (IL-1?) e interleuquina-6 (IL-6), y antiinflamatoria, interleuquina-10 (IL-10). También se determinó la expresión génica del factor de transcripción PPAR? (Peroxisome proliferator-activated receptor ?), implicado en las vías responsables del proceso inflamatorio.

Resultados: Observamos que la expresión génica y proteica de las enzimas GPx y SOD disminuye significativamente tras el tratamiento con sunitinib, volviendo estos valores a la normalidad al realizarse el tratamiento simultáneo con LC. La expresión génica y proteica de la GR no se ve modificada en el corazón de los cuatro grupos de animales. El estudio de la expresión génica de los marcadores inflamatorios en el corazón muestra un aumento significativo de la IL-1? e IL-6 en las ratas tratadas con sunitinib, con respecto a las controles normotensas; de nuevo, estos valores se normalizan con el tratamiento simultáneo con LC. Por el contrario, la expresión génica de la IL-10 disminuye significativamente en las ratas tratadas con sunitinib, valores que se restauran tras la administración simultánea de LC. Finalmente, la expresión génica de PPAR? disminuye significativamente en las ratas tratadas con sunitinib, disminución que desaparece cuando reciben tratamiento simultáneo con LC.

Discusión: Los mecanismos de los efectos hipertensivos y cardiotóxicos del sunitinib no están del todo aclarados. En un estudio previo de nuestro grupo, la terapia combinada sunitinib + LC redujo la hipertrofia cardiaca y la HTA inducidas por el sunitinib, y la LC mejoró, tanto a nivel sistémico como cardiaco, el daño oxidativo atribuible al sunitinib (evaluado mediante la determinación de la actividad de las enzimas antioxidantes). En el presente estudio, observamos que los cambios a nivel funcional de las enzimas antioxidantes se deben a cambios en su expresión génica y proteica. También observamos que la LC previene los procesos inflamatorios inducidos por el sunitinib; este efecto antiinflamatorio de la LC puede estar relacionado con una sobreexpresión del sistema PPAR?.

Conclusiones: 1. La terapia combinada sunitinib + LC mejora el estrés oxidativo atribuible al sunitinib. 2. La LC previene los procesos inflamatorios inducidos por el sunitinib a través de la modulación de la vía PPAR?.

0014-2565 / © 2013, Elsevier España S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Todos los derechos reservados.