

COENZIMA Q10 Y ALFA-TOCOFEROL PROTEGEN CONTRA LA TOXICIDAD DE LA AMITRIPTILINA

Mario D. Cordero^{1,2}, Ana María Moreno-Fernández², José Luis Gomez-Skarmeta¹, Manuel de Miguel², Juan Garrido-Maraver¹, Manuel Oropesa-Ávila¹, Ángeles Rodríguez-Hernández¹, Plácido Navas¹, y José Antonio Sánchez-Alcázar¹

¹ Centro Andaluz de Biología de Desarrollo (CABD), Universidad Pablo de Olavide-CSIC, and Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), ISCIII, Sevilla, Spain.

²Dpto. Citología e Histología Normal y Patológica, Facultad de Medicina. Universidad de Sevilla. 41009 Sevilla, España

INTRODUCCION

Amitriptilina es un antidepresivo tricíclico prescrito habitualmente y que es bien conocido por patólogos forenses y toxicólogos. Tiene efectos sedativos y es frecuentemente prescrito para paciente depresivos. También es utilizado para el tratamiento de desórdenes neuropáticos e inflamatorios tales como fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, migraña, síndrome de colon irritable y dolor facial atípico (gruber et al, 1996).

Además de sus propiedades ansiolíticas, amitriptilina tiene efectos anticolinérgicos centrales (Burks et al., 1974), inhibe la recaptación de la serotonina y noradrenalina en la punta de nervio presináptico (Maubach et al., 1999). Sin embargo, su toxicidad ha sido observada durante tratamientos estándar, y con frecuencia en casos de sobredosis, suicida o accidental.

La sobredosificación tiene efectos tóxicos en el sistema cardiovascular, nervioso autónomo y sistema nervioso central y puede causar cardiotoxicidad, retrasos en la conducción cardíaca, distimia, hipotensión, estado de confusión mental y ataques (Glassman and Preud'homme, 1993; Thanacoody and Thomas, 2005; Kiyani et al., 2006).

En la administración de amitriptilina in vitro en cultivos de células hay indicios de toxicidad. El tratamiento con amitriptilina produce alteración en la permeabilidad celular basada en su naturaleza detergente (Corona et al., 1973; Kitagawa et al., 2006). Además causa alteraciones en el metabolismo glucídico de las neuronas que causan una disminución tanto de respuesta como de transporte de glucosa (Mannerstrom y Tahti, 2004). Provoca un incremento de peroxidación de lípidos intracelular en fibroblastos 3T3 de ratones (Viola et al 2000) y muchos de esos efectos tóxicos se previenen con antioxidantes (Slamon y Pentreath, 2000). Recientemente, nuestro grupo demostró que la toxicidad de amitriptilina es causada por una disfunción de la mitocondria e incrementa el estrés oxidativo (Moreno-Fernandez et al, 2008). Amitriptilina redujo significativamente el número de células cultivadas e invirtiendo el ratio reducción/oxidación mejoró la peroxidación de lípidos, decrecieron los niveles de

proteína de catalasa y decreció el citocromo c, potencial de membrana mitocondrial y la actividad de citrato sintasa revelando daño mitocondrial.

El objetivo del presente trabajo era demostrar la capacidad protectora de dos antioxidantes lipofílicos, el coenzima Q10 y el alfa-tocoferol, contra los efectos citotóxicos del tratamiento con amitriptilina en cultivos de fibroblastos humanos y embriones de pez zebra. El trabajo muestra que ambos antioxidantes lipofílicos protegen del daño causado por amitriptilina sugiriendo que la toxicidad de este antidepresivo tricíclico comúnmente prescrito podría ser causada por estrés oxidativo.

Resumen

Teniendo en cuenta que la amitriptilina es un fármaco antidepresivo que se prescribe frecuentemente no es de extrañar que la toxicidad sea relativamente común. Los efectos tóxicos incluyen los sistemas cardiovascular, nervioso autónomo y nervioso central. Para comprender los mecanismos de la toxicidad de la amitriptilina, estudiamos los efectos citotóxicos del tratamiento de amitriptilina en cultivos primarios de fibroblastos humanos y en embriones de pez zebra y el papel protector de dos antioxidantes, el coenzima Q₁₀ y alfa-tocoferol. Encontramos que el tratamiento con amitriptilina induce estrés oxidativo y disfunción mitocondrial en fibroblastos primarios humanos. La disfunción mitocondrial en el tratamiento con amitriptilina se caracterizó por la reducida expresión en los niveles de proteínas mitocondriales y coenzima Q₁₀, decrecida actividad NADH: citocromo c reductasa y una disminución en el potencial de membrana mitocondrial. Además y como consecuencia de estos efectos tóxicos el tratamiento con amitriptilina provocó un significativo incremento de muerte celular apoptótica activando el poro de transición de permeabilidad mitocondrial. La suplementación con Coenzima Q₁₀ y alfa-tocoferol atenuó la producción de ROS, la peroxidación lipídica, la disfunción mitocondrial y la muerte celular sugiriendo que el estrés oxidativo que afecta a los componentes de la membrana celular está relacionado con la citotoxicidad de la amitriptilina. Además la toxicidad dependiente de amitriptilina y la protección antioxidante fueron evaluadas en embriones de pez zebra, un modelo vertebrado bien establecido para estudiar el desarrollo de la toxicidad. Amitriptilina aumentó considerablemente la muerte de células embrionarias y el ratio de apoptosis y ambos antioxidantes proporcionaron una protección significativa contra su toxicidad.