



EFFECTOS DE LA N-ACETILCISTEÍNA EN EL EJE INTESTINO-PULMÓN EN UN MODELO DE SEPSIS POR LIPOPOLISACÁRIDO

Raquel Abalo Delgado^{1,2,3,4,5}, Mónica Millán Casas¹, Blanca Silván Ros^{1,2}, Alba Montalbán Rodríguez^{1,2}, David Benítez Álvarez^{1,2}, Bianca Pomana^{1,2}, Yolanda López-Tofiño Torrejón^{1,2}, Laura López Gómez^{1,2}, Gema Vera Pasamontes^{1,2,3}, Ana Bagüés Arias^{1,2,3,6} y José Antonio Uranga Ocio^{1,2}

¹Departamento de Ciencias Básicas de la Salud, Universidad Rey Juan Carlos, Madrid. ²Grupo de Investigación de Alto Rendimiento en Fisiopatología y Farmacología del Sistema Digestivo de la Universidad Rey Juan Carlos (NeuGut-URJC), Madrid. ³Unidad de I+D+i asociada al Instituto de Química Médica, IQM (CSIC), Madrid. ⁴Grupo de Trabajo de Cannabinoides, Sociedad Española del Dolor (SED), Madrid. ⁵Grupo de Trabajo de Ciencias Básicas en Dolor y Analgesia de la Sociedad Española del Dolor (SED), Madrid. ⁶Grupo de Investigación de Alto Rendimiento en Farmacología Experimental de la Universidad Rey Juan Carlos (PHARMAKOM-URJC), Madrid.

Resumen

Introducción: La sepsis es una respuesta inflamatoria sistémica caracterizada por síntomas clínicos graves y daño tisular generalizado que afecta, entre otros, al pulmón y al sistema gastrointestinal (eje intestino-pulmón). Frente a la situación aguda, las secuelas de la sepsis en estos sistemas se conocen peor. La N-acetilcisteína (NAC) es un antioxidante y mucolítico que podría reducir el impacto de la sepsis en ellos. Nuestro objetivo fue evaluar si la NAC puede prevenir los efectos de la sepsis inducida por el lipopolisacárido (LPS) en el eje intestino-pulmón en un modelo preclínico en rata.

Métodos: Se emplearon ratas Wistar macho jóvenes que recibieron una inyección intraperitoneal de LPS (5 mg/kg) o suero salino el día 1. La mitad de los animales recibieron NAC (500 mg/kg) en el agua de bebida desde el día-7 hasta el sacrificio. Durante el estudio se monitorizaron peso e ingestas. En el día 1 (fase aguda) y el 21 (fase de secuelas) se evaluó radiográficamente la motilidad gastrointestinal general y se valoró el estado clínico. Un grupo de animales se sacrificó el día 2 y el resto el día 22 y se obtuvieron muestras de pulmón y colon distal para su estudio anatomopatológico e inmunohistoquímico (inmunocitos). Además, del grupo de secuelas se obtuvieron muestras adicionales de colon distal que se emplearon en un estudio de contractilidad en baño de órganos y en un estudio inmunohistoquímico del plexo mientérico en preparaciones en sábana (*whole-mount*).

Resultados: En el estudio agudo se observaron pérdida de peso, disminución de ingestas, deshidratación, diarrea, dismotilidad gástrica, daño pulmonar con infiltración de inmunocitos (macrófagos, células cebadas) e inflamación leve en el colon. La NAC solo previno la infiltración aguda de inmunocitos en el pulmón inducida por el LPS. En el estudio de secuelas, el peso corporal y las ingestas sólida y líquida se recuperaron a lo largo del tiempo, más rápidamente en los animales tratados con NAC. El daño y la infiltración de inmunocitos en pulmón mejoraron frente a la situación aguda, y más en los animales tratados con NAC. El estado clínico y la motilidad gastrointestinal evaluada radiográficamente se normalizaron el día 21, sin modificaciones adicionales por la NAC.

Por último, en el estudio *in vitro* de la contractilidad colónica tampoco se observaron modificaciones en la respuesta contráctil colónica debidas a los tratamientos (ni en la respuesta muscular por acetilcolina ni en la neuronal por estimulación eléctrica), y el plexo mientérico tampoco presentó alteraciones destacables.

Conclusiones: A pesar de los graves efectos producidos tempranamente por el LPS en el eje intestino-pulmón, ambos órganos se recuperan bien en las ratas macho jóvenes, y la NAC parece favorecer la recuperación del pulmón y del estado general de estos animales. Se necesita determinar la influencia de otros factores (edad, sexo) que pueden incrementar el riesgo de secuelas de la sepsis en el humano.