

Propiedades cardíacas eléctricas y contráctiles de la catequina

Cardiac electrical and contractile properties of catechin

Loipa Galán Martínez^{1*} <http://orcid.org/0000-0002-0229-8934>

¹Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Departamento de Docencia e Investigaciones. Laboratorio de Electrofisiología Básica. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: La catequina es un flavonoide presente en muchos vegetales que se consumen en la dieta y presenta propiedades antioxidante y antiinflamatoria. Existen escasos estudios de la acción y seguridad cardiovascular de la catequina.

Objetivo: Evaluar los efectos de la catequina sobre la actividad eléctrica y contráctil de corazones aislados y perfundidos de ratas Wistar.

Métodos: Se midieron las acciones de la catequina sobre los corazones aislados y perfundidos de las ratas por el método de Langendorff. Se evaluó la amplitud de la fuerza de contracción cardíaca y los intervalos QT, QTc, QRS y RR del electrocardiograma. Las condiciones (control y presencia de catequina a diferentes concentraciones) fueron comparadas con una prueba *t* de Student para muestras pareadas ($p < 0,05$), previa comprobación de la normalidad de los datos.

Resultados: La catequina mostró una tendencia a prolongar el intervalo QRS, pero solo de manera significativa a la concentración más alta estudiada (10

$\mu\text{mol/L}$). El intervalo QTc no se afectó significativamente por la catequina. Este flavonoide prolongó de manera significativa el intervalo RR en todo el rango de concentraciones estudiadas. La catequina evidenció un inotrópico negativo estadísticamente significativo en los corazones aislados, de forma dependiente de la concentración del flavonoide. La concentración estimada para la inhibición del 50 % de la fuerza de contracción cardiaca fue de $5,36 \pm 3,22$ $\mu\text{mol/L}$.

Conclusiones: La catequina mostró acciones cardiovasculares directas con buen margen de seguridad cardiovascular.

Palabras clave: catequina; cardiovascular; flavonoides; fuerza de contracción cardiaca; electrocardiograma; QTc; QRS; RR.

ABSTRACT

Introduction: Catechin is a flavonoid present in many vegetables consumed in the diet and has antioxidant and anti-inflammatory properties. There are few studies on the cardiovascular action and safety of catechin.

Objective: To evaluate the effects of catechin on the electrical and contractile activity of isolated and perfused hearts of Wistar rats.

Methods: The actions of catechin on the isolated and perfused hearts of rats were measured by the Langendorff method. The amplitude of the cardiac contraction force and the QT, QTc, QRS and RR intervals of the electrocardiogram were evaluated. The conditions (control and presence of catechin at different concentrations) were compared with a Student's t test for paired samples ($p < 0.05$), after checking the normality of the data.

Results: Catechin showed a tendency to prolong the QRS interval, but only significantly at the highest concentration studied ($10 \mu\text{mol/L}$). The QTc interval was not significantly affected by catechin. This flavonoid significantly prolonged the RR interval throughout the range of concentrations studied. Catechin showed a statistically significant negative inotrope in isolated hearts,

in a manner dependent on the concentration of the flavonoid. The estimated concentration for 50% inhibition of cardiac contraction force was 5.36 ± 3.22 $\mu\text{mol/L}$.

Conclusions: Catechin showed direct cardiovascular actions with a good cardiovascular safety margin.

Keywords: catechin; cardiovascular; flavonoids; cardiac contraction force; electrocardiogram; QTc; QRS; RR.

Recibido: 05/02/2024

Aprobado: 07/04/2024

Introducción

El nombre de catequina proviene de *catechu* del extracto de *Acacia catechu* L., es el 3,3',4',5,7-pentahidroxiflavano ((2R,3S)-2-(3,4-dihydroxifenil)-3,4-dihidro-2H-cromen-3,5,7-triol) (Figura 1). ⁽¹⁾

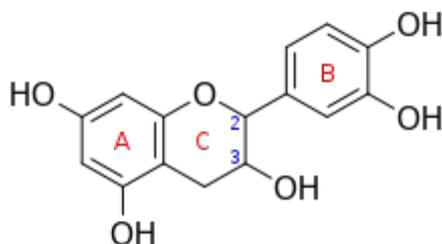


Fig. 1. Estructura química de la catequina.

También el término *catequina* se emplea comúnmente para referirse a la familia de los flavan-3-oles (o simplemente flavanoles) distribuidos en una variedad de alimentos y plantas incluyendo al té (*Camellia sinensis*), vino tinto,

(2) manzana, cacao, uvas, granos y fresas. (1) Recientemente también se detectó catequina en hojas de guayabo Criolla Roja (*Psidium guajava* L.). (3)

Tanto la (+)-catequina como la (-)-epicatequina se encuentran en algunas plantas utilizadas en la medicina tradicional china como puede ser la *Uncaria rhynchophylla*, la *Potentilla fragarioides*, ambas contienen D-catequina. (1) La mezcla racémica de (+)-catequina y (-)-catequina se extrae de las raíces de *Centaurea maculosa*. En algunos casos actúa como herbicida e inhibe la competición existente entre las plantas de otras especies. La (-)-catequina actúa como fitotóxico inhibiendo la germinación de semillas y su crecimiento y la (-)-catequina actúa como antimicrobiano. (1, 4)

La mayoría de los estudios encontrados en la literatura se refieren a las catequinas que con mayor proporción se encuentran en estos alimentos (sobre todo en el té verde) como la epigallocatequina y la epigallocatequina 3-gallato que tienen relación estructural con la catequina, pero sus acciones pueden diferir. (1,5) La epigallocatequina tiene acciones directas sobre el músculo cardíaco de rata. (6)

Los efectos beneficiosos del té verde sobre la salud cardiovascular están bien documentados, tanto en estudios epidemiológicos, clínicos y preclínicos, pero todos referidos a acciones indirectas de las catequinas sobre el sistema cardiovascular como antiaterogénico, antioxidante, antiagregante plaquetario, antiinflamatorio e hipolipemiante. (1, 4, 7, 8)

La evidencia actual también tiene limitaciones metodológicas considerables debido a métodos estadísticos utilizados en el análisis de datos. Los esfuerzos de investigaciones futuras deben apuntar a rectificar esta escasez de evidencia con estudios prospectivos bien diseñados y bien informados. Sin embargo, poco se conoce acerca de las posibles acciones directas

cardiovasculares de la catequina, por lo cual el presente estudio se propone evaluar las acciones de la catequina sobre la actividad eléctrica y contráctil de corazones aislados de rata.

Métodos

Se emplearon ratas Wistar machos adultos (7-8 semanas de vida y 200-250 g de peso) obtenidas del Centro Nacional para la Producción de Animales de Laboratorio (CENPALAB, La Habana, Cuba). Previo a los experimentos, los animales fueron adaptados por siete días en condiciones homogéneas de iluminación, alimentación y temperatura. Todos los procedimientos en los animales fueron conducidos acorde con las guías internacionales para el uso y cuidado de animales de laboratorio⁽⁹⁾ y fueron aprobados por el Comité de Ética de la Investigación del Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Las ratas fueron anestesiadas con tiopental sódico (30 mg/kg de peso corporal) y se les administró heparina sódica (5000 UI/kg de peso corporal), de acuerdo con los procedimientos aprobados por el CENPALAB. Se tuvo en cuenta el principio ético de las tres “R” en la experimentación animal: “reemplazar” de forma parcial o total el uso de animales, “reducir” el número de estos por experimento y “refinar” los procedimientos a realizar. Todo encaminado a causar el menor daño.

Se realizó la técnica de corazón aislado perfundido de Langendorf.⁽⁹⁾ Se utilizaron tres corazones (unidades muestrales) en los experimentos con catequina mezcla racémica, (Sigma Aldrich), preparándose una disolución madre de la misma con etanol como vehículo. Los corazones fueron extraídos de las ratas previamente anestesiadas y heparinizadas. Posterior a la extracción, los corazones se depositaron en una disolución Tyrode estándar fría (~10 °C) con la misma composición dada anteriormente. Después de

haber sido eliminados los restos de tejidos indeseables, los corazones se canularon de manera retrógrada por la aorta y se montaron en un sistema de perfusión termorregulado (~ 37 °C). El flujo se estableció a razón de 10 mL/min. El ápex cardiaco se ató a la palanca de un transductor fuerza-desplazamiento para el registro de la amplitud de la fuerza de contracción cardiaca. Se colocó en el epicardio izquierdo un electrodo de registro para obtener un electrograma de superficie y en la unión aurículo ventricular se colocó un electrodo de estimulación.

Cada corazón fue perfundido 30 minutos con disolución control (Tyrode) para alcanzar la estabilidad de la preparación, y a continuación se le perfundieron secuencialmente concentraciones crecientes de la catequina (0.01 a 10 $\mu\text{mol/L}$), hasta finalizar con disolución control nuevamente, para observar si el corazón recuperó su actividad inicial.

Durante el experimento se registraron los parámetros fisiológicos siguientes: frecuencia cardiaca espontánea (intervalo RR), intervalo QT, QT corregido ($QT_c = QT/\sqrt{RR}$), complejo QRS y amplitud de la fuerza de contracción. La amplitud de la fuerza de contracción se midió solamente en presencia de estimulación, la misma se estableció a una frecuencia de 3,33 Hz con pulsos de 2 ms de duración y de dos veces la amplitud de corriente umbral. Se evaluó también la ocurrencia de arritmias según la convención de la II Convención de Lambeth.

(10)

Para la generación de pulsos de voltaje y el registro de los trazos de voltaje y fuerza de contracción, se utilizó una computadora (compatible a IBM) equipada con un conversor análogo digital (LabMaster DMA, 125 MHz, Scientific Solutions, USA) y el programa de adquisición ACQUIS1 (versión 2; Licencia CNRS, Francia).

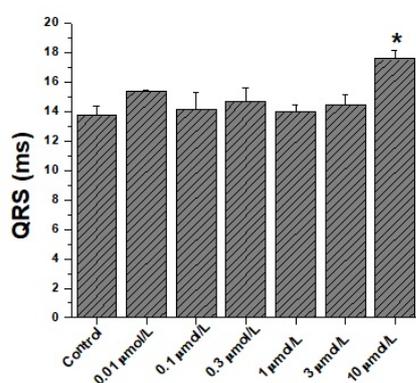
Se calculó el porcentaje de inhibición de la fuerza de contracción para cada concentración aplicada, y se hizo un ajuste a una función de Hill para determinar el valor de concentración para el cual se alcanza el 50 % del efecto (IC₅₀). La función de Hill está dada por la ecuación: $y = v_{max} (x^n / (k^n + x^n))$, donde “y” es el porcentaje de inhibición de la fuerza de contracción, “v_{max}” es el porcentaje de inhibición máximo de la fuerza de contracción, “x” es la concentración estudiada, “k” es IC₅₀ y “n” es la constante de Hill. Para el procesamiento estadístico se realizó una prueba t de Student para muestras pareadas, habiéndose comprobado previamente que los datos cumplían con las premisas de normalidad y homogeneidad de varianza. Se tomó como nivel mínimo de significación $p < 0,05$, y se expresaron los resultados como valores medios y errores estándar de la media. La elaboración de los gráficos y el procesamiento estadístico se hicieron en el programa OriginPro 8 SRO v8.0724 (MA, USA).

Resultados

En presencia de catequina en todo el rango de las concentraciones evaluadas no se observaron diferencias significativas con respecto a la condición Control en el intervalo QTc.

Con referencia al intervalo QRS, este mostró tendencia al aumento de su duración, aunque sin diferencias significativas con respecto al Control desde 0.01 a 1 $\mu\text{mol/L}$, sin embargo, a 10 $\mu\text{mol/L}$ este intervalo fue prolongado con diferencias significativas (Figuras 2 A y 2 B).

A



B

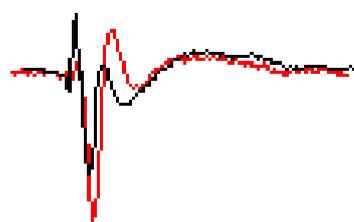


Fig. 2: A: Variación de la duración del intervalo QRS del electrocardiograma en relación a las concentraciones de catequina y el control en corazones aislados y perfundidos de ratas Wistar. El símbolo * indica que existen diferencias significativas ($p < 0,05$) respecto al control. **B:** Registro electrocardiográfico de corazón aislado perfundido de rata Wistar. El trazo negro representa las deflexiones características del electrocardiograma en la condición control. El trazo rojo representa las deflexiones al aplicar una concentración de catequina de $10 \mu\text{mol/L}$. Se evidencia el alargamiento del complejo QRS para esta última condición, en relación a la condición control.

El intervalo RR se prolongó de manera significativa en todo el rango de concentraciones de catequina con respecto al Control (Figura 3).

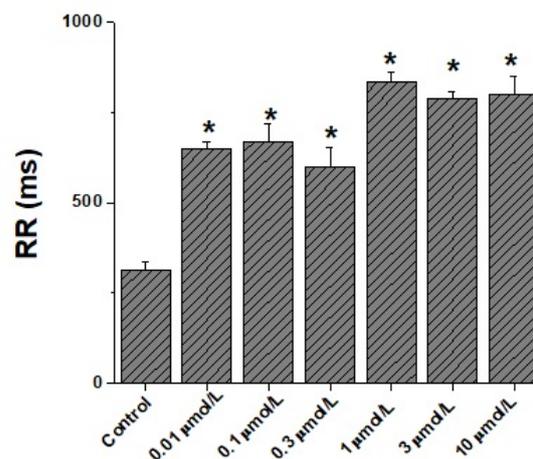


Fig. 3. Variación de la duración del intervalo RR del electrocardiograma en relación a las concentraciones de catequina y el control, en corazones aislados y perfundidos de ratas Wistar. El símbolo * indica que existen diferencias significativas ($p < 0,05$) respecto al control.

No se evidenciaron arritmias de ningún tipo en los corazones aislados en presencia de catequina. Estos resultados dan cuenta también de la seguridad cardiovascular de la catequina.

La catequina mostró propiedades inotrópicas negativas de manera dependiente de la concentración (Figura 4). EL valor de EC_{50} estimado fue de $5,36 \pm 3,22 \mu\text{mol/L}$.

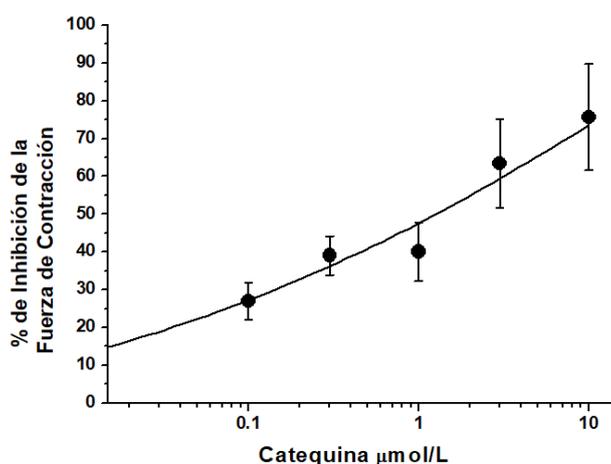


Fig. 4. Inhibición de la fuerza de contracción de corazones aislados de ratas Wistar, en relación a concentraciones crecientes de catequina. Los puntos representan las medias \pm errores estándar de tres experimentos para cada concentración. Se han ajustado las medias experimentales en base a una función de Hill.

Discusión

En el presente estudio se evidencian acciones directas de la catequina sobre las propiedades eléctricas y contráctiles de los corazones aislados de rata en las condiciones estudiadas.

No se afectó la duración del intervalo QTc por parte de la catequina, al igual que la epigalocatequina.⁽⁶⁾

La catequina mostró un similar comportamiento con su congénere epigallocatequina con respecto a las variables de duración del intervalo QRS, sin embargo, con mayor potencia de acción, lo cual puede estar dado por sus acciones bloqueadoras sobre canales de sodio.⁽⁶⁾

De manera semejante con la epigallocatequina⁽⁶⁾ la catequina provocó un aumento en la duración del intervalo RR como medida de la frecuencia cardiaca en todo el rango de concentraciones.

Igualmente, sobre las propiedades contráctiles de corazones aislados de rata, en este estudio se mantuvo el comportamiento inotrópico negativo y con mayor potencia de acción de la catequina comparado con la epigallocatequina.

(6)

Demostrado por varios autores, las propiedades biológicas y bioquímicas de los flavonoides pueden variar considerablemente con modificaciones mínimas en la estructura química, las cuales influyen en su actividad como moduladores del estrés oxidativo, de la actividad enzimática, entre otras, tanto *in vivo* como *in vitro*.^(1, 4, 11, 12, 13)

Las propiedades evidenciadas con estos resultados pueden dar lugar a acciones hipotensoras de la catequina, dada además su buena biodisponibilidad oral en humanos;⁽¹⁴⁾ así como otras acciones cardioprotectoras o de prevención de enfermedades cardiovasculares y otras crónicas no transmisibles como la diabetes.⁽¹⁵⁾

Jackson y colaboradores evidenciaron que la (-) epicatequina redujo la presión arterial, tuvo la habilidad de prevenir la rigidez miocárdica y preservar la distensibilidad cardíaca en un modelo de ratas hipertrofiadas e hipertensas con acetato de deoxicorticosterona (*DOCA-salt hypertensive rats*).⁽¹⁶⁾

Otro grupo de investigadores demostró que la (-) epicatequina protegió el daño miocárdico por isquemia a través de una vía de señalización que involucra a

los mediadores de fosfatasa y homólogo de tensina (PTEN)/, fosfoinositol 3-quinasa (PI3K)/ y proteína quinasa B (AKT).⁽¹⁷⁾

En una revisión sistemática de ensayos clínicos de los efectos de suplementos dietéticos de catequinas del té verde sobre medidas antropométricas, presión sanguínea y marcadores bioquímicos asociados a riesgo de enfermedad cardiovascular, Lau y colaboradores demuestran reducciones significativas en el índice de masa corporal, presión sanguínea y lípidos plasmáticos de los sujetos; no obstante, este efecto habría sido menor si se hubieran considerado los efectos entre grupos.⁽¹⁸⁾

Como valor agregado, las catequinas, sobre todo las presentes en el té, se utilizan en la prevención de enfermedad arterial coronaria y la aterosclerosis, han mostrado efectos beneficiosos en la disminución de obesidad, la hiperlipidemia y la tolerancia a la glucosa mostrándose evidencias en diversos metanálisis.⁽¹⁹⁾

Otro resultado positivo en el presente estudio a favor de la catequina es que no se presentaron arritmias en todo el rango de concentraciones evaluadas, lo cual da cuenta de la seguridad cardiovascular de este flavonoide.

Conclusiones

La catequina mostró acciones cardiovasculares directas con buen margen de seguridad cardiovascular.

Referencias bibliográficas

1. Isemura M. Catechin in Human Health and Disease. *Molecules* 2019; 24 (3): 528. <https://doi.org/10.3390/molecules24030528>
2. Azevedo J, Oliveira J, Cruz L, Mateus N, Freitas V. Identification and structural characterization of a novel (+)-catechin-caffeic acid adduct present

in wines. Food Chem 2024; Jan 17: 442: 138480.

<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2024.138480>

3. Pérez-Pérez EC, Castillo VV, Ortega G, Sandoval LE, Medina DT, Ramírez MC, Ettiene GR. Catequina y epicatequina en hojas de guayabo Criolla Roja. Rev. Fac. Agron. (LUZ). 2020 [Access 30/01/2024]; 37: 262-279. Disponible en:

<https://produccioncientificaluz.org/index.php/agronomia/article/view/32662/34138>

4. Bais HP, Walker TS, Stermitz FR, Hufbauer RA, Vivanco JM. Enantiomeric-dependent phytotoxic and antimicrobial activity of (\pm)-catechin. A rhizosecreted racemic mixture from spotted knapweed. Plant Physiol 2002; 128 (4): 1173-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1104/pp.011019>.

5. Latos-Brozio M, Masek A. Structure-Activity Relationships Analysis of Monomeric and Polymeric Polyphenols (Quercetin, Rutin and Catechin) Obtained by Various Polymerization Methods. Chem Biodivers 2019; Dec; 16(12):e1900426. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/cbdv.201900426>.

6. Galán Martínez L, Herrera Estrada I, Fleites Vázquez A. Cardiac effects of (-)-epigallocatechin on isolated rat hearts. Global J Med Res 2018 [Access 22/01/2024]; 18(2): 21-24. Disponible en:

https://globaljournals.org/GJMR_Volume18/4-Cardiac-Effects-of-Epigallocatechin.pdf

7. Guo J, Li K, Lin Y, Liu Y. Protective effects and molecular mechanisms of tea polyphenols on cardiovascular diseases. Front Nutr. 2023; Jun 28; 10:1202378. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fnut.2023.1202378>.

8. Zheng LT, Ryu GM, Kwon BM, Lee WH, Suk K. Anti-inflammatory effects of catechols in lipopolysaccharide-stimulated microglia cells: inhibition of microglial neurotoxicity. Eur J Pharmacol 2008; 588 (1): 106-13. Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2008.04.035>.

9. Galán-Martínez L, Herrera-Estrada I, Fleites-Vázquez A. Direct actions of the flavonoids naringenin, quercetin and genistein on rat cardiac and vascular

- muscles. *J Pharm Pharmacogn Res.* 2018 [Access 22/01/2024]; 6(3): 158–166. Disponible en:
<https://www.redalyc.org/journal/4960/496055772003/html/>
10. Curtis MJ, Hancox JC, Farkas A, Wainwright CL, Stables CL, Saint DA, et al. The Lambeth Conventions (II): guidelines for the study of animal and human ventricular and supraventricular arrhythmias. *Pharmacol Ther.* 2013 Aug;139(2):213-48. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2013.04.008>.
11. Almeida B, Carvalho A, Cortes SF, Soares. Vascular Effects of Flavonoids. *Curr. Med. Chem.* 2016 [Access 22/01/2024]; (1): 87-102. Disponible en:
<https://benthamscience.com/article/71756>
12. Fusi F, Trezza A, Tramaglino M, Sgaragli G, Saponara S, Spiga O. The beneficial health effects of flavonoids on the cardiovascular system: focus on K⁺ channels. *Pharmacological Research* 2020.
<https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104625>.
13. Saponara S, Fusi F, Iovinelli D, Ahmed A, Trezza A, Spiga O, et al. Flavonoids and hERG channels: Friends or foes? *Eur J Pharmacol.* 2021; May 15; 899:174030. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2021.174030>.
14. Sidhu D, Vasundhara M, Dey P. The intestinal-level metabolic benefits of green tea catechins: Mechanistic insights from pre-clinical and clinical studies. *Phytomedicine* 2024; Jan: 123:155207. Disponible en:
<https://doi.org/10.1016/j.phymed.2023.155207>.
15. Connolly K, Batacan R Jr, Jackson D, Fenning AS. Effects of epicatechin on cardiovascular function in middle-aged diet-induced obese rat models of metabolic síndrome. *Br J Nutr* 2024; Feb 28; 131(4): 593-605.
<https://doi.org/10.1017/S000711452300209X>
16. Jackson D, Connolly K, Batacan R, Ryan K, Vella R, Fenning A. (-)-Epicatechin Reduces Blood Pressure and Improves Left Ventricular Function

and Compliance in Deoxycorticosterone Acetate-Salt Hypertensive Rats.

Molecules 2018; 23, 1511. <https://doi.org/10.3390/molecules23071511>.

17. Li JW, Wang XY, Zhang X, Gao L, Wang LF, Yin XH. (-)-Epicatechin protects against myocardial ischemia-induced cardiac injury via activation of the PTEN/PI3K/AKT pathway. Mol Med Rep 2018; 17: 8300-8308.

<https://doi.org/10.3892/mmr.2018.8870>.

18. Lau SO, Georgousopoulou EN, Kellett J, Thomas J, McKune A, Mellor D, et al. The Effect of Dietary Supplementation of Green Tea Catechins on Cardiovascular Disease Risk Markers in Humans: A Systematic Review of Clinical Trials. Beverages 2016 [Access 22/01/2024]; 2: 16.

<https://doi.org/10.3390/beverages2020016>

19. Fang Y, Wang J, Cao Y, Liu W, Duan L, Hu J, Peng. The Antiobesity Effects and Potential Mechanisms of Theaflavins. J Med Food 2024; 27(1): 1-11.

<https://doi.org/10.1089/jmf.2023.K.0180>

Declaración de conflicto de intereses

La autora del presente trabajo declara no tener conflicto de intereses.

Contribución de los autores

Conceptualización: Loipa Galán Martínez

Análisis formal: Loipa Galán Martínez

Investigación: Loipa Galán Martínez

Metodología: Loipa Galán Martínez

Administración de proyecto: Loipa Galán Martínez

Recursos: Loipa Galán Martínez

Software: Loipa Galán Martínez

Supervisión: Loipa Galán Martínez

Validación: Loipa Galán Martínez

Visualización: Loipa Galán Martínez

Redacción -borrador original: Loipa Galán Martínez

Redacción: - revisión y edición: Loipa Galán Martínez