

EL ESTRES NITROSATIVO EN EL MUSCULO ESQUELÉTICO COMO CONSECUENCIA DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA CRONICA.

Pérez L.,¹, Velazco D.,³ Ceballos G.,² González H.,³ Ortega A¹.

¹Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Medicina, UNAM, Circuito Interior, Ciudad Universitaria, 04510, México D.F, tel 56232511.

fco_perez@laguna.fmedic.unam.mx ²Departamento de Bioquímica, Escuela Superior de Medicina, IPN. ³Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina UNAM.

La Insuficiencia Cardíaca Crónica (ICC) es un complejo plurifisiopatológico que presenta de manera invariable una amplia gama de signos y síntomas que la caracterizan. Dentro de estos, destaca la intolerancia al ejercicio como la manifestación secundaria sistémica más importante, debido a que *per se* es incapacitante en las actividades de la vida diaria. Este compromiso del aparato locomotor ha sugerido la existencia de un efecto directo sobre la función del músculo esquelético, subrayándose la inexistencia de un compromiso en los sistemas respiratorio y vascular. Uno de los mecanismos compensadores más importante que se presenta en este complejo, es el incremento de las concentraciones basales del óxido nítrico (NO). Dicho aumento está expresado tanto a nivel sérico como tisular. Así mismo, la enzima encargada de la generación de este radical, la óxido nítrico sintasa, exhibe aumentos significativos en la tasa de síntesis de sus tres isoformas, particularmente, a nivel del músculo esquelético. Las altas concentraciones de NO llevan también a un desequilibrio redox tanto a nivel sistémico como a nivel muscular. Los blancos específicos para proponer un mecanismo reversible del estrés oxidante circundan al derredor de los efectos de la formación de radicales de nitrógeno por la presencia aumentada del NO sobre los grupos tioles de las proteínas en general y en particular de aquellas con disposición de grupos tioles de manera vecinal, siendo así, reguladas vía redox.

La proteína SERCA1 es conocida también como el factor relajante del músculo esquelético, debido a que su función primaria es la recaptura de calcio del ámbito intracelular hacia el Retículo Sarcoplásmico (RS); y el receptor de rianodina (RyR), canal responsable de la salida de calcio del RS que inicia la contracción, son proteínas tiol-vecinal (PTV) y por lo tanto reguladas por el estado redox. Las PTV en el RS, responsables del metabolismo del calcio en el proceso de acople excitación-contracción-relajación, representan en el músculo un mecanismo para explicar la fatiga y en consecuencia la intolerancia al ejercicio presente en la ICC.

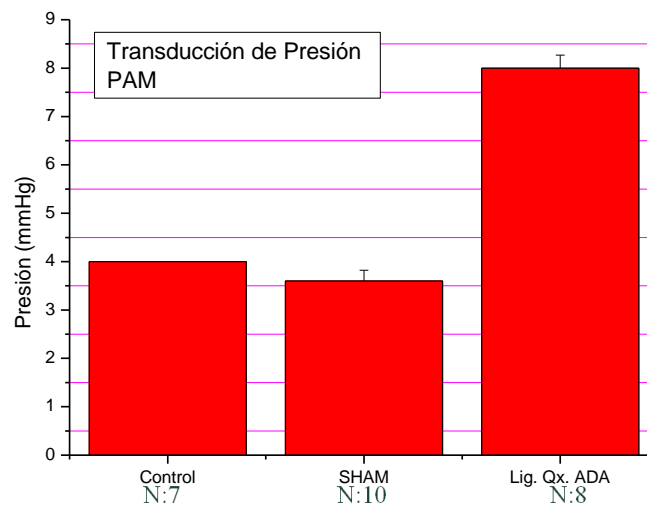
Materiales y Métodos.

Se utilizaron ratas Wistar machos de 250-300 g. Ellos fueron sometidos a una intervención quirúrgica, previa inducción de plano anestésico (ketamina 87 mg/kg y Xilacina 13 mg/kg) y bajo ventilación mecánica asistida. A través de la toracotomía se ligo la arteria descendente anterior (ADA) rama de la arteria coronaria izquierda. Después de la recuperación, los animales en estudio se mantuvieron bajo observación por 2 meses hasta que se desarrollo la insuficiencia cardíaca crónica. Dicho estatus fue valorado de acuerdo a la toma de la presión

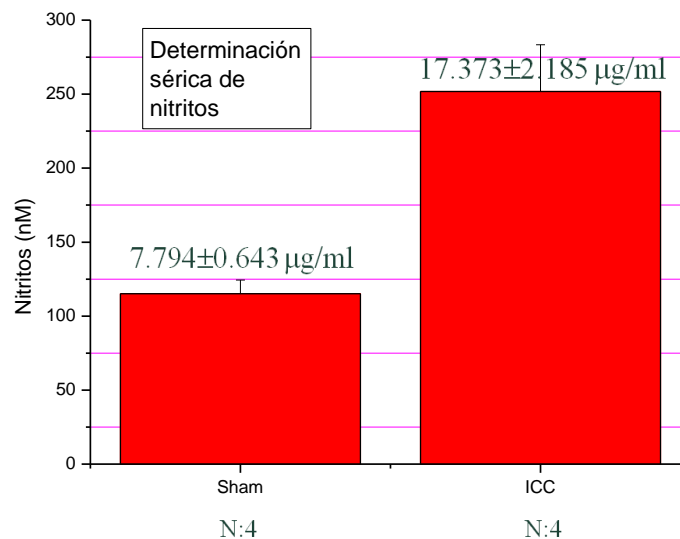
auricular media derecha. Esta medición fue realizada a través de un cateterismo hasta el sitio de interés y la lectura fue obtenida por medio de un transductor de presión (Harvard Apparatus). Así mismo, fueron obtenidas muestras de sangre de la vena cava inferior. Luego, se separó el plasma donde se realizó la medición de nitritos como productos finales del metabolismo nitrosativo a partir de la reacción de Griess. Los individuos controles quirúrgicos (Sham) también fueron sometidos al mismo tratamiento, a excepción de que en el evento quirúrgico, únicamente se identificó y visualizó la ADA para así proceder al término del desarrollo quirúrgico.

Resultados Preliminares.

Presión auricular media derecha: La presión auricular derecha en animales controles sin cirugía (control) y con cirugía sin ligadura, ficticia (Sham), fue similar. Esta lectura fue del doble en los animales experimentales con respecto a sus representativos controles. **Fig. 1.**



Determinación de NO plasmático: La medición de las concentraciones séricas de nitritos en los animales experimentales con respecto a los controles con cirugía ficticia (sham) fue mayor a 2.2 veces. **Fig. 2.**



Referencias.

1. Schiøtz Thorud HM, Lunde PK, Nicolaysen G, Nicolaysen A, Helge JW, Nilsson GE, Sejersted OM. Muscle dysfunction during exercise of a single skeletal muscle in rats with congestive heart failure is not associated with reduced muscle blood supply. *Acta Physiol Scand.* 2004;181(2):173-181.
2. Perrault CL, **Gonzalez H**, Litwin S, Sun X, Franzini C, Morgan J. Alterations in contractility and intracellular Ca^{2+} transients in isolated bundles of skeletal muscle fibers from rats with chronic heart failure. *Circulation Research.* 1993;73:405-412.
3. **Ortega A**, Alvarez R, **Perez F**, Jiménez A, Gutierrez J, Vazquez P. Redox regulation of vicinal dithiol groups of the SERCA1 participates in muscle fatigue. *J Muscle Res Cell Motil.* 2004;25(8):597-598.
4. Mészáros LG, Minarovic I, Zahradnikova A. Inhibition of the skeletal muscle ryanodine receptor calcium release channel by nitric oxide. *FEBS Lett.* 1996;380:49-52.

Área de Trabajo: 1-a