

FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS

INFLUENCIA DEL HIPOTIROIDISMO EN EL ATONTAMIENTO MIOCÁRDICO POR ISQUEMIA-REPERFUSIÓN: ENERGÉTICA DE LA PARTICIPACIÓN MITOCONDRIAL Y FARMACOLOGÍA CARDIOPROTECTORA

Bayley, Matías

Consolini, Alicia Elvira (Dir.), Ragone, María Inés (Codir.)

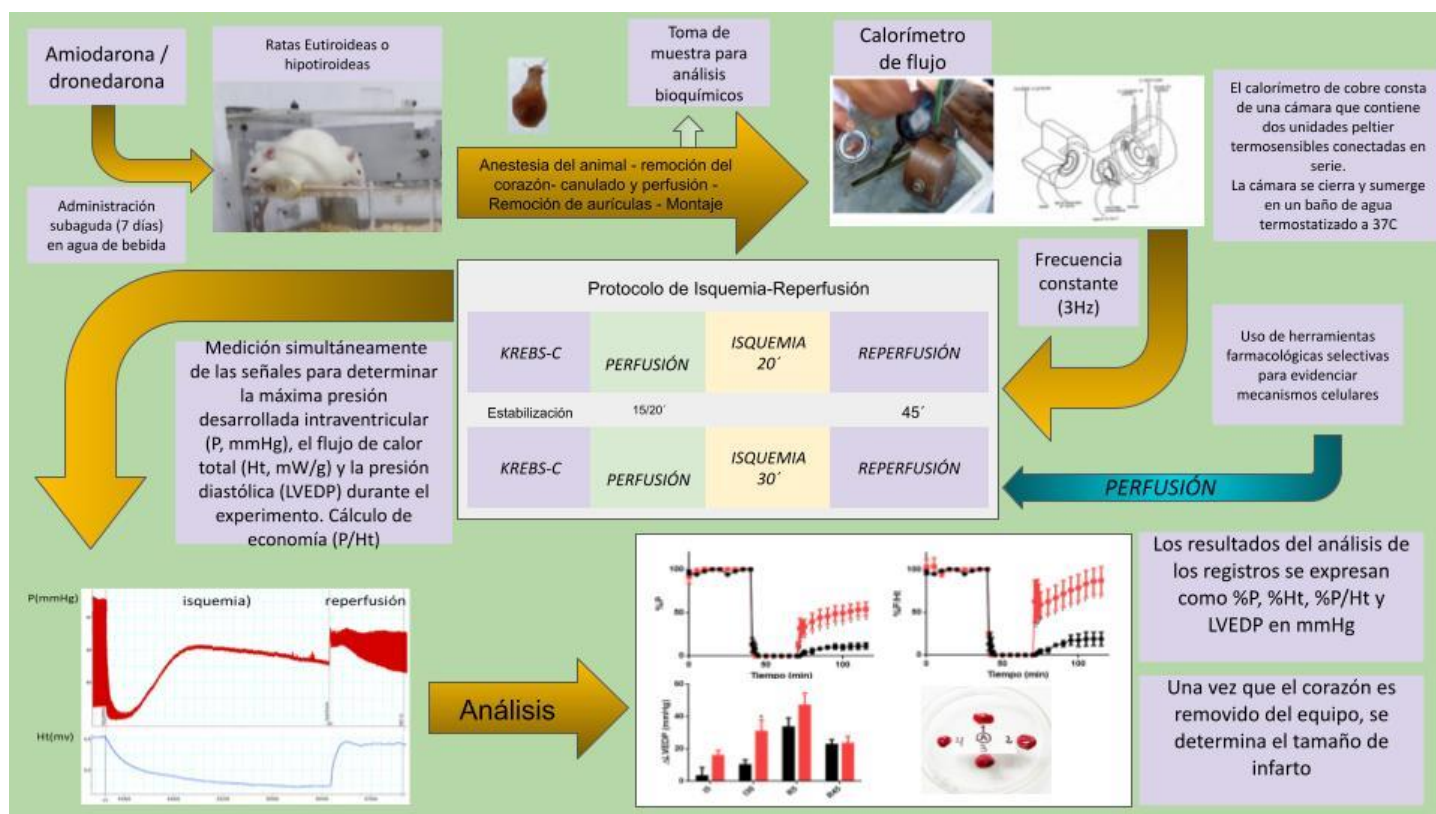
Grupo de Farmacología Experimental y Energética Cardíaca (GFEYEC)
mbayley@biol.unlp.edu.ar

PALABRAS CLAVE: isquemia, reperfusión, hipotiroidismo, corazón, calorimetría

INFLUENCE OF HYPOTHYROIDISM ON MYOCARDIAL STUNNING DUE TO ISCHEMIA-REPERFUSION: ENERGETICS OF MITOCHONDRIAL INVOLVEMENT AND CARDIOPROTECTIVE PHARMACOLOGY

KEYWORDS: ischemia, reperfusion, hypothyroidism, heart, calorimetry

Resumen gráfico



Resumen

La disfunción tiroidea tanto clínica como subclínica es objeto de estudios que la relacionan con el aumento de la morbi-mortalidad asociada con episodios cardiovasculares (Klein y Danzi, 2007). Las alteraciones en los niveles de T3 y T4 plasmática afectan la homeostasis de Ca^{2+} y predisponen a largo plazo a patologías cardíacas. Clínicamente, el hipotiroidismo se caracteriza por síntomas y signos cardiovasculares que incluyen bradicardia, hipertensión diastólica suave, y fatiga (Levey y Klein 1994). Recientes estudios clínicos indican que se produce un hipotiroidismo subclínico posterior a una isquemia cardíaca aguda que se asocia a mayor mortalidad, y el tratamiento con T4 reduce el riesgo (Jabbar y col. 2015). Por otra parte, si bien el hipotiroidismo tiene una sencilla corrección por la medicación con T4, crece la importancia de la detección de interacciones con medicamentos. Clínicamente se plantea que el antiarrítmico amiodarona potencia el hipotiroidismo, porque su molécula posee átomos de Iodo. Considerando que amiodarona es un buen antiarrítmico, lusitrópico negativo e hipotensor (Salgado y col., 2007) por inhibir a las corrientes de Na^{+} , K^{+} y Ca^{2+} , y prolongar el intervalo QT como el hipotiroidismo, es de interés evaluar sus efectos por administración en el corazón de ratas hipotiroideas en I/R. Es interesante comparar sus efectos mecánico-energéticos con los producidos por dronedarona, otro antiarrítmico clase III de estructura y mecanismos

parecidos a amiodarona pero que carece de átomos de iodo en su molécula, por lo que se presume menor interacción con las alteraciones tiroideas.

Objetivos: estudiar las consecuencias del hipotiroidismo en la energética y la recuperación de corazones de rata expuestos a isquemia y reperfusión (I/R); la interacción funcional entre mitocondrias, retículo sarcoplásmico y citosol (Mitocondria -Retículo Sarcoplásmico -citosol) en la homeostasis de calcio; y los mecanismos implicados en la disfunción, mediante el tratamiento con herramientas farmacológicas selectivas; evaluar las consecuencias energéticas y los mecanismos cardioprotectores de los antiarrítmicos amiodarona y dronedarona en ratas hipotiroideas (HipoT) y controles eutiroides (EuT).

Métodos: Se estudiarán dos modelos: de atontamiento y de I/R severa, integrando la metodología mecánico-calorimétrica de los corazones enteros perfundidos con mediciones bioquímicas de vías celulares cardioprotectoras y estimación de cambios de $[Ca^{2+}]$ en compartimentos celulares de cardiomiocitos aislados. Se generarán modelos de ratas HipoT (por administración de metimazol vía oral) y controles no tratados (C). Los corazones aislados y perfundidos por técnica de Langendorff se introducirán en un calorímetro de flujo y se expondrán a uno de los dos modelos de I/R, sin y con herramientas farmacológicas.