



UNIVERSIDAD DE ORIENTE  
NÚCLEO DE SUCRE  
ESCUELA DE CIENCIAS  
DEPARTAMENTO DE BIOLOGÍA

ESTRÉS OXIDATIVO Y LA ESTRUCTURA DEL MÚSCULO ESQUELÉTICO EN  
RATAS EN DESARROLLO EXPUESTAS A HIPEROXIA POSTNATAL Y EL  
POSIBLE EFECTO ANTIOXIDANTE DE LA TAURINA  
(Modalidad: Tesis de Grado)

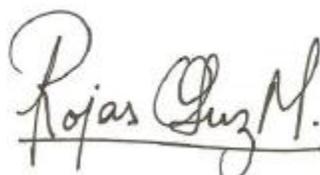
PAOLA MARÍA CENTENO BALAGUER

TRABAJO DE GRADO PRESENTADO COMO REQUISITO PARCIAL PARA  
OPTAR AL TÍTULO DE LICENCIADO EN BIOLOGÍA

CUMANÁ, 2022

ESTRÉS OXIDATIVO Y LA ESTRUCTURA DEL MÚSCULO ESQUELÉTICO EN  
RATAS EN DESARROLLO EXPUESTAS A HIPEROXIA POSTNATAL Y EL  
POSIBLE EFECTO ANTIOXIDANTE DE LA TAURINA

APROBADO POR:



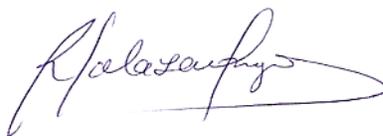
---

Profa. Luz Marina Rojas  
Asesora



---

Profa. Ahieska Liscano  
Jurado



---

Profa. Raquel Salazar  
Jurado

# ÍNDICE

DEDICATORIA .....	I
AGRADECIMIENTOS .....	II
LISTA DE FIGURAS.....	III
RESUMEN .....	IV
INTRODUCCIÓN .....	1
METODOLOGÍA .....	6
Modelo animal y aclimatación .....	6
Hiperoxia.....	6
Peroxidación de lípidos .....	7
Proteínas totales .....	8
Análisis histológico.....	8
Análisis estadístico.....	9
RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....	10
Peroxidación de lípidos .....	10
Proteínas totales .....	13
Análisis histológico.....	16
CONCLUSIONES .....	24
RECOMENDACIONES.....	25
BIBLIOGRAFÍA .....	26
APÉNDICES .....	33
HOJA DE METADATOS .....	36

## **DEDICATORIA**

*Dedicado:*

A Dios, por guiarme y darme la fuerza necesaria para poder culminar con esta etapa académica.

A mis padres, Ernesto Centeno y Ana Balaguer, por ser seres amorosos e inteligentes. Quienes con su amor, paciencia y esfuerzo me han permitido llegar a cumplir hoy una meta más, gracias por inculcar en mí el ejemplo de esfuerzo y valentía. Les agradezco todo el apoyo brindando a lo largo de toda la carrera universitaria y la realización de este trabajo de grado.

A todos mis amigos y compañeros, por brindarme el apoyo en los momentos más complicados de este camino académico.

## **AGRADECIMIENTOS**

A la Universidad de Oriente, por brindarme un lugar para mi formación académica y para la realización de este trabajo de investigación.

A mi asesora, Dra. Luz Marina Rojas, por permitirme ser parte de su proyecto de investigación, me siento honrada de esta oportunidad. Agradezco la dedicación que brindó para asesorarme a realizar este trabajo, a través de sus consejos, conocimientos, y creó una valiosa amistad.

Al Instituto de Investigaciones en Biomedicina y Ciencias Aplicadas (IIBCA-UDO) y a todo su personal por toda la ayuda y colaboración prestada en la realización de este trabajo.

Al Fondo Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación (FONACIT) por haber financiado el proyecto: concentración de TBARS y nivel de proteínas totales del músculo esquelético en ratas recién nacidas expuestas a hiperoxia y el efecto protector de la taurina (G-2005000388).

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1. Comparación de la concentración de las TBARS en el músculo esquelético de las ratas en los grupos: control, control-aurina, hiperoxia, e hiperoxia-aurina en los días postnatales P6, P9 y P12 ..... 10
- Figura 2. Comparación de la concentración de proteínas totales en el músculo esquelético de las ratas en los grupos: control, control-aurina, hiperoxia, e hiperoxia-aurina en los días postnatales P6, P9 y P12..... 13
- Figura 3. Cortes transversales del musculo esquelético a nivel de los fascículos de fibras musculares de ratas recién nacidas en los grupos: A) Control, B) Hiperoxia y C) Hiperoxia-Taurina ..... 16
- Figura 4. Cortes transversales del musculo esquelético a nivel de los capilares sanguíneos de ratas recién nacidas en los grupos: A) Control, B) Hiperoxia y C) Hiperoxia-Taurina ..... 18
- Figura 5. Cortes transversales del musculo esquelético a nivel de los fascículos de fibras nerviosas de ratas recién nacidas en los grupos: A) Control, B) Hiperoxia y C) Hiperoxia-Taurina ..... 20

## RESUMEN

La terapia de oxígeno puede salvar a la mayoría de los niños prematuros, sin embargo, la hiperoxia siempre deja secuelas debido a la inmadurez del sistema antioxidante del recién nacido. Con este estudio se pretende evaluar si la taurina es capaz de proteger el músculo esquelético de ratas en desarrollo de los efectos citotóxicos de la hiperoxia postnatal. Para estudiar este problema, dos grupos de ratas recién nacidas de la cepa Sprague-Dawley fueron expuestas a hiperoxia junto con su madre, desde su nacimiento hasta el día P6, P9 y P12. La madre de uno de los grupos tomó solución de taurina al 3% como agua de beber y la madre del otro grupo tomó solo agua. Dos grupos similares, pero sin hiperoxia fueron utilizados como controles. Para el análisis histológico se tomaron muestras del músculo de los miembros inferiores y se procesaron con técnicas para la microscopía electrónica de transmisión. El estrés oxidativo se evaluó mediante el método de análisis de sustancias reactivas del ácido tiobarbitúrico (TBARS), por métodos espectrofotométricos. La cuantificación de proteínas totales se realizó siguiendo el método directo de Warburg y Christian. Comparado con el grupo hiperoxia, la concentración de TBARS en el grupo hiperoxia-taurina fue menor, evidenciando la acción antioxidante de la taurina. Con respecto a los niveles de proteína totales, estos fueron levemente afectados por la hiperoxia, sin embargo, estos niveles se observaron más bajos en el grupo hiperoxia-taurina lo que coincide con la disminución del TBARS en ese mismo grupo. Histológicamente, en el grupo hiperoxia-taurina hubo menos problemas de edema y de obliteración de los capilares en comparación con el grupo hiperoxia. En conjunto, los resultados arrojaron que la taurina controla, en parte, el estrés oxidativo y protege la estructura del músculo esquelético durante la hiperoxia postnatal.

Palabras clave: músculo esquelético, estrés oxidativo, taurina, TBARS, prematuro.

## INTRODUCCIÓN

Ha sido reportado recientemente que cada año nacen en el mundo unos 15 millones de bebés antes de llegar a término, es decir, más de uno en 10 nacimientos. De acuerdo con Liu *et al.* (2016) aproximadamente un millón de niños prematuros mueren cada año debido a complicaciones en el alumbramiento. La presencia de infección clínica o subclínica hasta en un 60% y otros factores asociados son antecedentes de nacimientos pretérmino; la situación socioeconómica y el tabaquismo materno también son causa de partos prematuros (López-García *et al.*, 2018). Otra causa frecuente de nacimientos prematuros son los embarazos múltiples y representa, junto con la gestación inducida, una cuarta parte de los partos pretérmino (Mendoza-Tascón *et al.*, 2016). Las complicaciones maternas y fetales son la causa del 15% de los recién nacidos pretérmino, representadas por hipertensión y diabetes materna, restricción del crecimiento intrauterino, hidropesía fetal, entre otras (López-García *et al.*, 2018).

Muchos de los bebés prematuros que sobreviven padecen algún tipo de discapacidad de por vida, en particular, las relacionadas con el aprendizaje, problemas visuales y auditivos (Blencowe *et al.*, 2012).

Entre los distintos protocolos para estabilización del prematuro cabe mencionar que de manera inicial realizan las técnicas de reanimación cardio pulmonar (RCP) (Hurtado *et al.*, 2014). Luego, proceden a realizar, implantación del protocolo de contacto piel con piel vigilado en la primera hora de vida (Moore, 2016), confirmación de la edad gestacional (Ballard *et al.*, 1991), valoraciones periódicas de temperatura y estado clínico en las primeras 24 h de vida, atención a ritmo cardíaco, perfusión tisular, trabajo respiratorio, tono muscular, detección y tratamiento precoz de cualquier anomalía clínica que precise traslado del recién nacido a la unidad de cuidados intensivos neonatal (UCIN) para terapia específica (Hurtado *et al.*, 2014).

En la UCIN algunos neonatos que nacen prematuros reciben oxigenoterapia. Esto se hace con la finalidad de evitar las sensaciones y manifestaciones de hipoxia que con frecuencia presenta el prematuro al nacer (Vento *et al.*, 2005). La hipoxia se presenta porque los pulmones nacen inmaduros y los alvéolos (lugar donde se realiza el

intercambio gaseoso) al no haberse desarrollado completamente son rígidos y menos numerosos que los de un neonato a término (Vento *et al.*, 2001). Durante la hiperoxia se aplica una alta presión de oxígeno para que éste difunda pasivamente desde los alvéolos hacia el torrente sanguíneo sin que el neonato emplee mucha energía al inhalar el aire (Kamath y Jobe, 2019). El oxígeno aplicado en la unidad de cuidados intensivos es considerado un fármaco gaseoso aplicado por las vías aéreas con la intención de aumentar el aporte de oxígeno a los tejidos utilizando al máximo la capacidad de transporte de la sangre arterial (Vento, 2014). No obstante, aunque la hiperoxia es necesaria para el desarrollo de los pulmones, ésta puede provocar una alta producción de especies reactivas de oxígeno (ERO) que pueden causar estrés oxidativo en los tejidos (Vento *et al.*, 2001).

La limitación del aporte de oxígeno durante la re-oxigenación del neonato asfíctico se sustenta en evitar o limitar la generación de radicales libres de oxígeno y nitrógeno y la agresión oxidativa que deriva de éstos (Niermeyer y Vento, 2004; Saugstad *et al.*, 2005).

Las ERO son producidas como una consecuencia del metabolismo aeróbico fisiológico normal. Tienen unas funciones fisiológicas bien definidas, por ejemplo, la generación de descargas oxidativas por parte de los neutrófilos o inducir la activación de vías de señalización intracelulares relacionadas con el crecimiento, son moléculas altamente reactivas que pueden dar lugar a daño celular (Halliwell y Gutteridge, 1990).

La cadena de transporte de electrones de la mitocondria es la fuente más importante de producción de ERO conjuntamente con los peroxisomas, la NADPH oxidasa, el óxido nítrico sintetasa desacoplada y el sistema del citocromo P450 (Carvajal, 2019). Entre los principales ERO se encuentran el anión superóxido ( $O_2^-$ ), el radical hidroxilo ( $^{\cdot}OH$ ) y el óxido nítrico ( $NO^{\cdot}$ ) y el peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ) (Venereo, 2002).

El estrés oxidativo refleja una situación de desequilibrio entre la formación de ERO y su neutralización (Naudí *et al.*, 2009; Núñez-Ramiro *et al.*, 2017). Se origina a partir del desbalance entre las especies reactivas de oxígeno generadas en los procesos metabólicos del organismo y la deficiencia de los sistemas antioxidantes (Vincent *et al.*,

2007; Jiménez-Rosales *et al.*, 2010).

La exposición del pulmón a niveles altos de O<sub>2</sub> da lugar a la producción de derivados del oxígeno, tales como el anión superóxido (O<sub>2</sub><sup>-</sup>), el peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) y radicales hidroxilos (<sup>•</sup>OH), estas sustancias actúan sobre una superficie pulmonar muy amplia y con importante vascularización, lo que convierte al parénquima pulmonar en muy susceptible al efecto tóxico de estas sustancias (estrés oxidativo) (Zaher *et al.*, 2007).

El aumento transitorio de los niveles de estrés oxidativo podría reflejar un proceso potencialmente beneficioso para la salud, mientras que una acumulación incontrolada de estrés oxidativo podría tener consecuencias patológicas (Scicchitano *et al.*, 2018).

Se ha comprobado en animales que los individuos prematuros son altamente susceptibles al estrés oxidativo, dada la falta de regulación adecuada de las enzimas antioxidantes, incluyendo el superóxido dismutasa (SOD), catalasa (CAT) y glutatión peroxidasa (GPx). Esto se plantea por las condiciones de hiperoxia relativa posterior al nacimiento, muy distinto a la vida intrauterina, donde se mantiene una relativa hipoxemia con una presión parcial de oxígeno (PaO<sub>2</sub>) de aproximadamente 32 Tor en la vena umbilical y 22 Tor en la aorta descendente (Fistolera y Rodríguez, 2005).

Los niveles de antioxidantes no enzimáticos como la cisteína (CYS) y glutatión (GSH), y la actividad de enzimas antioxidantes, SOD, GPx, CAT, contribuyen al mantenimiento del equilibrio óxido-reductor (REDOX), compensando el incremento del estrés oxidativo generado por las ERO (Vanhoutte y Scott-Burden, 1994). En condiciones fisiológicas, el sistema de defensa antioxidante es capaz de minimizar los niveles de ERO preservando la biodisponibilidad del óxido de nitrógeno (NO) y manteniendo así el tono vascular normal. La enzima superóxido dismutasa es la responsable de degradar el O<sub>2</sub><sup>-</sup>, reduciendo la formación de ONOO<sup>-</sup>, potente oxidante y vasoconstrictor (Masnatta *et al.*, 2003).

Antioxidantes como la vitamina E y la taurina (aminoácido esencial en gatos) añadidos a las dietas de caninos y felinos, han demostrado disminuir el estrés oxidativo en enfermedades como diabetes mellitus, asma, insuficiencia renal crónica, hepatitis,

colitis, dermatitis atópica y artritis (Harper, 2000; Guerra, 2001; Huerta *et al.*, 2005).

Particularmente, la Taurina (Tau) (ácido 2-aminoetanosulfónico) es el principal aminoácido intracelular libre de la mayoría de los tejidos de los mamíferos. Se encuentra presente en cantidades relativamente altas en la retina y los tejidos musculares esquelético y cardíaco (Pereira *et al.*, 2010). Deriva del metabolismo de la cisteína y es sintetizada en el hígado a través de varias etapas enzimáticas, por consiguiente, se considera no esencial o condicionalmente esencial (Brosnan y Brosnan, 2006; Van de Poll *et al.*, 2006).

Con respecto al potencial que posee la taurina como antioxidante, hay estudios en el músculo esquelético que revelaron su papel en la estabilización de los fosfolípidos de membrana (Camerino *et al.*, 1990; Pasantes *et al.*, 1985) y en la regulación de la concentración de  $\text{Ca}^{+2}$  intracelular, aumentando la tasa de absorción del retículo sarcoplasmático (RS) y el potencial de almacenamiento total de las vesículas del RS (Huxtable, 1992; Schaffer *et al.*, 2010). La taurina tiene acción secuestradora sobre los radicales libres y en la regulación de la tasa de generación de EROs por la mitocondria (Schaffer *et al.*, 2009). Esta acción es significativa, porque una elevada generación de superóxido por la mitocondria es capaz de provocar la transición de permeabilidad mitocondrial, que, a su vez, inicia la cascada apoptótica (Ricci *et al.*, 2008; Pereira *et al.*, 2010).

El mecanismo de daño celular de los radicales libres (RL) se atribuye a los procesos de lipoperoxidación (LPO), los cuales son en particular destructivos y acentuados, debido a que alteran la fluidez, permeabilidad y por último la función metabólica de la célula (Slater, 1984; Romero *et al.*, 1998).

Uno de los índices más frecuentemente utilizados para estimar el daño oxidativo a lípidos es la determinación de la peroxidación lipídica es mediante la técnica de TBARS (sustancias que reaccionan con el ácido tiobarbitúrico). Como producto final de la peroxidación lipídica predomina el malondialdehído (MDA), principal sustrato de esta reacción (Fassiano *et al.*, 2012). El MDA reacciona con el ácido tiobarbitúrico (TBAR) en medio ácido resultando un complejo coloreado, cuyo máximo de absorción es a 535 nm (Ohkawa *et al.*, 1978).

Sahin y Gumuslu (2004) analizaron el efecto del estrés oxidativo sobre las principales proteínas antioxidantes en el cerebro de ratas, y, para ello aplicaron diferentes tipos de estresores (estrés por inmovilización, estrés por frío e inmovilización-estrés por frío); los autores encontraron un aumento en las TBARS que es uno de los principales marcadores de estrés oxidativo. Además, evidenciaron un aumento en los niveles de proteínas antioxidantes (SOD, CAT y GPx) sugiriendo que el estrés oxidativo aumenta la peroxidación de lípidos y estimula el sistema antioxidante.

En el estudio hecho por Dušan *et al.* (2018), los resultados demostraron que el daño del músculo esquelético causado por el CCl<sub>4</sub> está parcialmente disminuido por una sola dosis de 50 mg/kg de melatonina. En el daño alveolar difuso en ratas causado por hiperoxia, las alteraciones en los niveles de magnesio sérico del huésped pueden modular el grado de daño pulmonar (Dedhia y Banks, 1994). El aumento de la expresión del gen *ABCG2* puede inhibir la producción de ERO de las mitocondrias y aliviar el daño por estrés oxidativo inducido por el calor en el músculo esquelético, el intestino delgado y el timo para mantener el rendimiento de crecimiento estable de los pollos de engorde (Wang *et al.*, 2019).

Tomando en cuenta el daño que puede causar la hiperoxia postnatal al recién nacido prematuro, con este estudio se pretende investigar el impacto de la hiperoxia sobre la estructura y dos marcadores de estrés oxidativo como los son la concentración de TBARS y las proteínas totales en el músculo esquelético utilizando la rata Sprague-Dawley como modelo experimental.

## METODOLOGÍA

### Modelo animal y aclimatación

Se utilizaron ratas hembra y machos Sprague-Dawley, provenientes del Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC). Una vez en el laboratorio de cría y mantenimiento de ratas del IIBCA-UDO, se colocaron en jaulas de acero inoxidable durante 3 días para su adaptación a las nuevas condiciones ambientales (21°C y ciclos de 12 horas luz-oscuridad, controlados artificialmente). Posteriormente, hembras y machos de la rata Sprague-Dawley se aparearon en una jaula (2 hembras por cada macho) durante 15 días. Luego, las hembras fueron separadas y se esperó a cumplirse el período de gestación en las ratas durante 21 días. Se tomaron, en total, 8 madres con 12 crías cada una, que parieron el mismo día. Durante todas las fases que comprende el experimento, las ratas consumieron alimento *ad libitum* (ratarina marca Protinal).

### Hiperoxia

Inmediatamente al nacimiento, las ratas fueron expuestas a  $80,00 \pm 1,00\%$  de oxígeno (hiperoxia) diariamente con tres interrupciones por día, de 21,00% de oxígeno (normoxia). Cada interrupción tuvo una duración de 30 min, según el protocolo sugerido por Lachapelle *et al.* (1999). El nivel de oxígeno se mantuvo utilizando un analizador de oxígeno ambiental (7820 Oxygen Monitoring System), el cual fue conectado a la incubadora y calibrado diariamente. Este experimento fue supervisado durante las 24 horas del día.

En una incubadora hecha de plexiglás transparente, se colocaron por separado 4 grupos de ratas. Cada grupo estaba compuesto por 10 crías con sus respectivas madres. A dos de los grupos se les añadió taurina al 3,00% (Sigma), en el agua de beber. La madre tomó la taurina del agua y se la transfirió a las crías a través de la leche materna. A los dos grupos restantes no se les colocó taurina en el agua. Paralelamente, se estableció el grupo control el cual se mantuvo en una caja de plexiglás transparente similar a la incubadora, pero, en lugar de una tapa plástica, tenía una tela metálica que permitió que las ratas estuviesen en un ambiente normóxico (21% O<sub>2</sub>), en la caja fueron

mantenidos cuatro grupos de ratas controles bajo condiciones similares que los expuestos a hiperoxia, es decir, con taurina y sin taurina en el agua de beber de la madre.

Para evitar las complicaciones pulmonares, que con frecuencia son señaladas en las ratas adultas expuestas a la hiperoxia, las madres de las crías sometidas a hiperoxia eran alternadas cada día con las madres de las crías controles, las cuales estuvieron en un ambiente normóxico (Lachapelle *et al.*, 1999). Las madres que se alternaron con las madres tratadas con taurina, también se les añadió taurina en el agua de beber.

Las ratas fueron expuestas a diferentes períodos de hiperoxia, desde el día de su nacimiento hasta los 6, 9 y 12 días de desarrollo postnatal (P6, P9 y P12). Después de finalizado cada uno de los períodos de oxigenación, algunas ratas fueron sacrificadas e inmediatamente se le extrajo el músculo gastrocnemio en las patas traseras para la realización de los análisis histológicos y bioquímicos.

Se utilizaron 6 especímenes por cada tratamiento y por cada período experimental. El sacrificio de cada animal se realizó mediante decapitación, e inmediatamente se diseccionó el músculo y se almacenó a -40°C en tubos Eppendorff hasta el día del análisis bioquímico.

### **Peroxidación de lípidos**

La peroxidación lipídica fue estimada por el método de análisis de sustancias reactivas del ácido tiobarbitúrico (TBARS), el cual se fundamenta en la cuantificación colorimétrica de uno de los principales productos de la peroxidación de lípidos, el malonaldehído (MDA) (Zapata-Vívenes y Nusetti, 2007).

Para la determinación de las TBARS, 0,10 g de músculo se homogenizó en 2 mL de buffer fosfato de potasio 100 mmol/L pH 7,40 y fueron centrifugados a 2 200 g por 15 min a 4°C. Del sobrenadante resultante se tomó 250 µL y se colocó en baño de María a 37°C por 10 min; al terminar el tiempo, los mismos fueron retirados del baño y se colocaron en baño de hielo, adicionando a cada tubo 250 µL de solución cromógena contentiva de ácido tricloroacético 12,50%, ácido clorhídrico 1 mol/L, para detener la reacción. Luego, a cada tubo se le añadió 500 µL de ácido tiobarbitúrico al 1,00%, se agitaron los tubos y se colocaron en baño de María a 90°C con agitación constante por

una hora. Posteriormente, fueron retirados del baño de agua y colocados nuevamente en baño de hielo para ser enfriados y seguidamente centrifugados a 500 g por 10 min a 4°C; finalmente el sobrenadante se transfirió a la celda del espectrofotómetro para su medición a 532 nm, con un blanco constituido por todos los reactivos, a excepción del extracto.

La concentración de MDA se calculó usando un coeficiente de extinción de  $11,56 \times 10^{-5}$  nmol/L  $\text{cm}^{-1}$ . Los resultados fueron expresados en  $\mu\text{mol}$  de TBARS por mg de proteínas.

### **Proteínas totales**

La cuantificación de proteínas totales se realizó siguiendo el método directo de Warburg y Christian (1942). Para ello, 0,10 g de cada uno de los tejidos (músculo) se homogenizó en 2 mL de buffer fosfato de potasio 100 mmol/L pH 7,40 y fue centrifugado a 2 200 g por 15 min a 4°C. De cada sobrenadante resultante se tomó 40  $\mu\text{L}$ , luego, se añadió en una celda que contenía 1 000  $\mu\text{L}$  de buffer fosfato y se midió a 260 y 280 nm. Este análisis se llevó a cabo en un espectrofotómetro Perkin Elmer UV/VIS lambda 2 S, acoplado a un sistema computarizado de análisis cinético (UV KinLab Software Module, versión 2.85.04).

### **Análisis histológico**

Para estudiar la estructura del músculo esquelético, se utilizó 4 individuos por cada tratamiento. Inmediatamente después del sacrificio del animal, el músculo fue disectado con sumo cuidado, bajo una lupa estereoscópica y en contacto permanente con solución fijadora de glutaraldehído al 4%, en buffer fosfato 0,1 M pH 7,4, se tomó el músculo, se seccionó en pedazos de aproximadamente un  $2 \text{ mm}^2$ , los cuales se colocaron nuevamente en glutaraldehído (3 h). Posteriormente fueron lavadas en buffer fosfato pH 7,4 (10 min). Seguidamente se fijaron en solución de tetraóxido de osmio al 1%, en buffer fosfato 0,1 M pH 7,4 (3 h). Rápidamente, las muestras se lavaron con agua destilada (10 min), para luego ser deshidratadas en etanol de concentraciones crecientes

(50, 70, 80, 90, 95 y 100% por 5 min c/u). Para la infiltración se sustituyó el etanol por óxido de propileno (10 min). Después, las muestras se colocaron en una mezcla 3:1 óxido de propileno-epón (1 h), seguido de una mezcla de 1:3 óxido de propileno-epón y epón puro (3 h), se realizó dos lavados con agua (2 h). Finalmente, las muestras se incluyeron en epón 812, en moldes de silicona y fueron polimerizadas en una estufa a 60°C (48 h) (Rojas *et al.*, 2005).

Posteriormente, se realizó cortes semifinos (0,7 µm) con cuchilla de diamante, en el ultramicrotomo Leica UM-UC6, que se tiñeron con azul de toluidina (1%) para ser examinados en un fotomicroscopio Axioskop FL-40 marca Zeiss, con cámara digital incorporada y la ayuda de un software analizador de imágenes AxioVision LE Cannon Modul, Carl Zeiss, Germany (Rojas *et al.*, 2013).

### **Análisis estadístico**

Los resultados obtenidos en este trabajo fueron sometidos a un estudio estadístico con 95,00% de confiabilidad, utilizando para ello un análisis de varianza multifactorial (ANOVA). Para esto, se utilizó el paquete estadístico Statgrafic Plus, versión 5.1, en ambiente Windows con la finalidad de establecer diferencias significativas estadísticas entre los valores medios de los individuos de los grupos control, hiperoxia e hiperoxia-aurina. Para el contraste *a posteriori* se utilizó la prueba Fisher (Sokal y Rohlf, 1989).

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En el presente estudio se ha evaluado los efectos de la taurina como posible antioxidante para combatir el estrés oxidativo causado por la hiperoxia postnatal en el músculo esquelético de ratas recién nacidas.

### Peroxidación de lípidos

Los resultados de la concentración de TBARS en el músculo esquelético de las ratas bajo los diferentes tratamientos están expresados en la Figura 1.

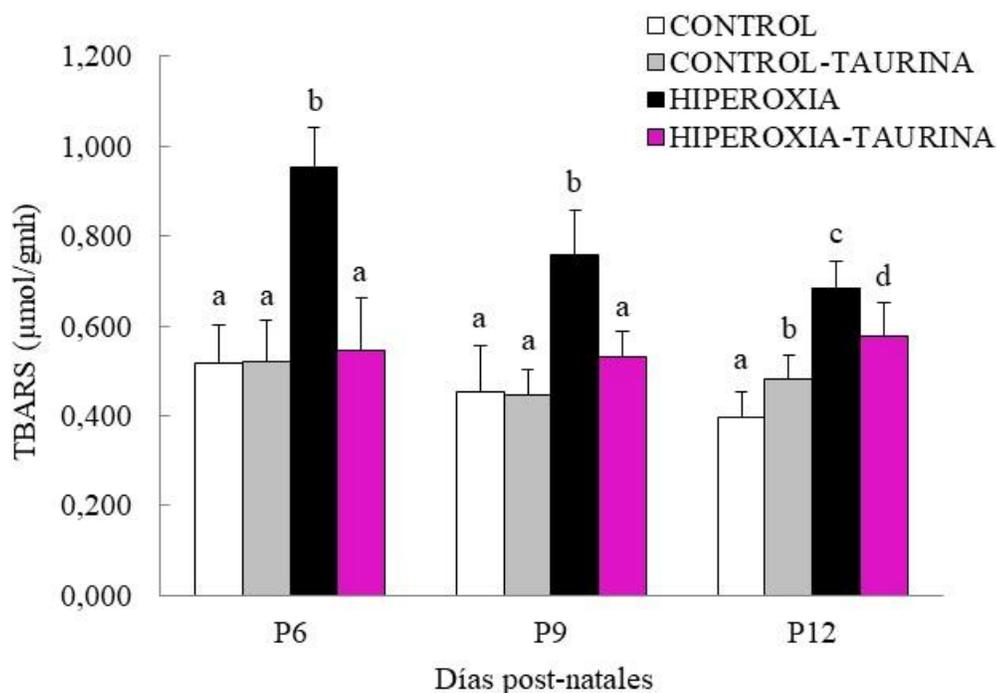


Figura 1. Comparación de la concentración de las TBARS en el músculo esquelético de las ratas en los grupos: control, control-aurina, hiperoxia, e hiperoxia-aurina en los días postnatales P6, P9 y P12. Los superíndices (a y b) indican diferencias entre grupos.

En el día P6, la concentración media de TBARS en el grupo hiperoxia ( $0,952 \pm 0,091 \mu\text{mol/gmh}$ ) es significativamente más alta comparada con los grupos control ( $0,519 \pm 0,082 \mu\text{mol/gmh}$ ), control-aurina ( $0,521 \pm 0,093 \mu\text{mol/gmh}$ ) e hiperoxia-aurina ( $0,545 \pm 0,119 \mu\text{mol/gmh}$ ) no observándose diferencias entre los últimos tres

grupos ( $F_s= 29,48$ ;  $p < 0,001$ ).

En el día P9, los resultados mantuvieron un patrón similar a P6. La concentración media de TBARS en el grupo hiperoxia ( $0,757 \pm 0,099 \mu\text{mol/gmh}$ ) es significativamente más alta comparada con los grupos control ( $0,452 \pm 0,105 \mu\text{mol/gmh}$ ), control-aurina ( $0,446 \pm 0,058 \mu\text{mol/gmh}$ ) e hiperoxia-aurina ( $0,531 \pm 0,056 \mu\text{mol/gmh}$ ) ( $F_s= 15,76$ ;  $p < 0,001$ ).

En el día P12, se observaron diferencias significativas entre la concentración media de TBARS de todos los grupos comparados. Siendo la concentración mayor la de hiperoxia ( $0,683 \pm 0,060 \mu\text{mol/gmh}$ ) seguida de los grupos hiperoxia-aurina ( $0,579 \pm 0,072 \mu\text{mol/gmh}$ ), control-aurina ( $0,483 \pm 0,051 \mu\text{mol/gmh}$ ) y control ( $0,397 \pm 0,056 \mu\text{mol/gmh}$ ) ( $F_s= 22,47$ ;  $p < 0,001$ ).

La hiperoxia causó un gran estrés oxidativo evidenciado por las altas concentraciones de TBARS en los días postnatales P6 y P9. En el proceso de producción de ATP las mitocondrias generan radicales libres (RL) y entre ellos, uno de los más dañinos es el anión superóxido  $O_2^-$ . En condiciones normales, las mitocondrias producen en su interior la enzima superóxido dismutasa (SOD) que convierte el anión superóxido en peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ) que es una especie reactiva de oxígeno (ERO) que destruye las membranas. El  $H_2O_2$  es atacado por los antioxidantes glutatión peroxidasa (GPx) y catalasa (CAT) para convertirlo en agua y oxígeno (Finkel y Holbrook, 2000). No obstante, bajo condiciones de hiperoxia los RL y las ERO que producen las mitocondrias se generan en tal cantidad que el sistema antioxidante no puede eliminarlos causando daño a diversas macromoléculas. Los lípidos resultan dañados por un proceso conocido como peroxidación lipídica que afecta las estructuras ricas en ácidos grasos polinsaturados (lípidos), alterando la permeabilidad de la membrana celular y causando edema y muerte celular por necrosis y/o apoptosis (Justo y Gutiérrez, 2002). Analizando la peroxidación lipídica en el musculo del corazón de ratas expuestas a hiperoxia, Caraballo y Calzadilla (2016) encontraron que la concentración de TBARS en el grupo hiperoxia fue 55% mayor comparada con el grupo control en el día postnatal P6, 93% en P9 y 98% en P12. Adicionalmente, el gran estrés oxidativo causado por la hiperoxia fue

el responsable de la extraordinaria peroxidación lipídica, el descenso de los tioles y el daño estructural observado en el músculo cardíaco.

En el grupo hiperoxia-aurina se observó un descenso de la peroxidación lipídica indicado por la disminución de las concentraciones de TBARS. La disminución del estrés oxidativo pudo haberse debido al efecto antioxidante de la aurina. Caraballo y Calzadilla (2016) analizaron el efecto antioxidante de la aurina en el corazón de ratas expuestas a hiperoxia postnatal. Sus resultados mostraron que la ingesta de aurina descendió la concentración de TBARS en P6 (40%), P9 (80%) y P12 (80%). Un estudio de la aurina como posible antioxidante en la diabetes ha dado como resultado una disminución de los radicales libres en situación de estrés oxidativo (Maleki *et al.*, 2020).

Uno de los mecanismos de la acción protectora de la aurina fue demostrada en los neutrófilos que es parte del sistema inmune del organismo. Tras la inflamación, la aurina sufre una halogenación en los fagocitos y se convierte en aurina cloramina (TauCl) (Cañas, 2002). En los neutrófilos, durante el proceso de respiración las mitocondrias producen el anión superóxido ( $O^{\cdot-}$ ) que es dismutado a peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ) por la acción de la enzima superóxido dismutasa. Cuando el neutrófilo captura una bacteria, virus u hongo éste produce mieloperoxidasa (MPO) y toma cloro del medio exterior para producir ácido hipocloroso (HClO) que destruye las bacterias. En condiciones de una infección aguda, se produce mucho HClO que puede escaparse del neutrófilo y causar daño oxidativo a las membranas celulares. La aurina tiene la capacidad de unirse al HClO para formar la aurina cloramina (TauCl) que es un compuesto inocuo menos dañino que el HClO (Kim y Cha, 2014). La TauCl se libera de los neutrófilos activados después de su apoptosis e inhibe la producción de mediadores inflamatorios como anión superóxido, óxido nítrico, factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , interleucinas y prostaglandinas en células inflamatorias de tejidos inflamatorios. Además, TauCl aumenta las expresiones de proteínas antioxidantes, como la hemo oxigenasa, peroxiredoxina, tioredoxina, glutatión peroxidasa y catalasa en macrófagos (Gutierrez y Stoppani, 1998).

Song *et al.* (2021) trabajaron con el efecto de la aurina sobre la enfermedad de hígado graso y confirmaron que los efectos ventajosos de la aurina abarcan reducir el

nivel de lípidos para aliviar la esteatosis hepática, aumentar las enzimas y sustancias antioxidantes para mejorar la defensa antioxidante, regular las vías de señales relacionadas con la inflamación para reducir los factores proinflamatorios y la respuesta inflamatoria. La taurina está presente en la leche materna y hay pruebas de la utilidad potencial de la adición de taurina en la fórmula, especialmente en el caso de los nacimientos prematuros (Heird, 2004; Wharton *et al.*, 2004). El nivel adecuado de taurina es fundamental para el desarrollo del músculo esquelético, se ha demostrado que el nivel de taurina en el músculo aumenta durante el primer mes de vida postnatal de las ratas (De Luca *et al.*, 1990).

### Proteínas totales

Los resultados de la concentración de proteínas totales en el músculo esquelético de las ratas bajo los diferentes tratamientos están expresados en la Figura 2.

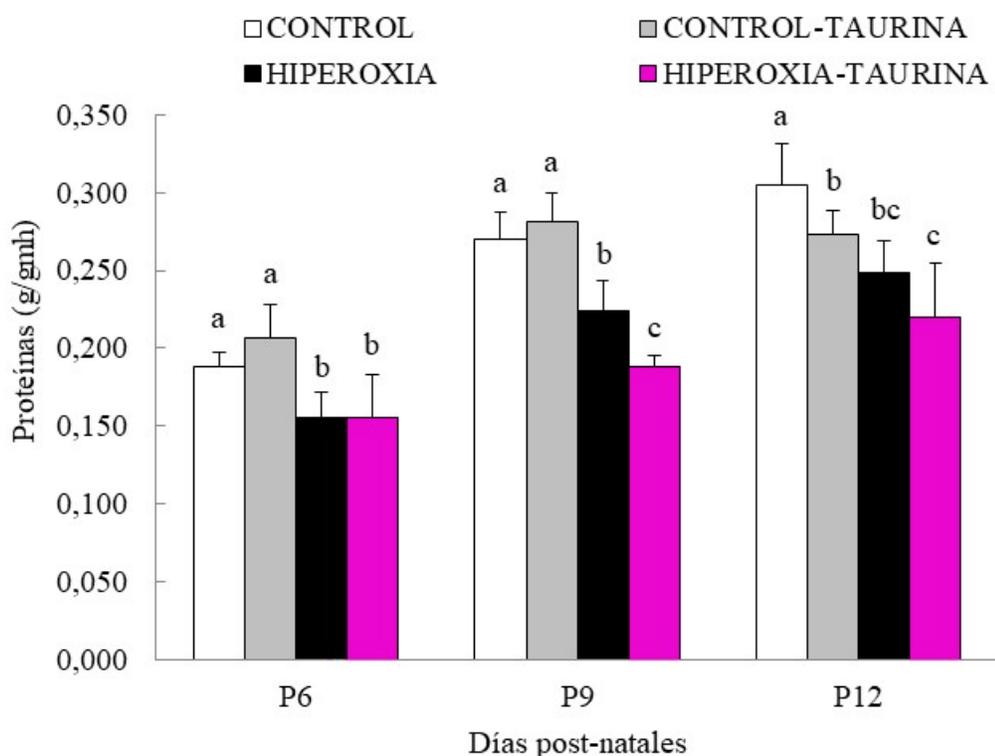


Figura 2. Comparación de la concentración de proteínas totales en el músculo esquelético de las ratas en los grupos: control, control-taurina, hiperoxia, e hiperoxia-

taurina en los días postnatales P6, P9 y P12. Los superíndices (a, b, c y bc) indican diferencias entre grupos.

En el día P6, la concentración media de proteínas totales en los grupos hiperoxia ( $0,155 \pm 0,016$  g/gmh) e hiperoxia-taurina ( $0,156 \pm 0,027$  g/gmh) fue significativamente más baja comparada con los grupos control ( $0,188 \pm 0,009$  g/gmh) y control-taurina ( $0,207 \pm 0,021$  g/gmh) ( $F_s = 10,01$ ;  $p < 0,0003$ ).

En el día P9, la concentración media de proteínas totales en el grupo hiperoxia ( $0,223 \pm 0,020$  g/gmh) fue significativamente más baja en comparación con los grupos control ( $0,270 \pm 0,018$  g/gmh), control-taurina ( $0,282 \pm 0,018$  g/gmh) y fue significativamente más alta que el grupo hiperoxia-taurina ( $0,188 \pm 0,007$  g/gmh) ( $F_s = 36,60$ ;  $p < 0,0001$ ). Los grupos control y control-taurina no presentan diferencias significativas entre grupos.

En el día P12 la concentración media de proteínas totales en el grupo hiperoxia ( $0,249 \pm 0,020$  g/gmh) fue significativamente más baja en comparación con los grupos control ( $0,305 \pm 0,026$  g/gmh), control-taurina ( $0,273 \pm 0,015$  g/gmh) y no presenta diferencia significativa con el grupo hiperoxia-taurina ( $0,219 \pm 0,035$  g/gmh) ( $F_s = 11,78$ ;  $p < 0,0002$ ).

La concentración media de proteínas del músculo esquelético de las ratas de los grupos hiperoxia e hiperoxia-taurina fue más baja comparada con los grupos control y control-taurina. La disminución en la concentración de proteínas pudo haberse presentado por el estrés oxidativo causado por la hiperoxia.

El estrés oxidativo puede provocar el mal funcionamiento celular. Las ERO pueden causar peroxidación lipídica y daño oxidativo a las moléculas de ADN, fosfolípidos de membrana y proteínas (Silva *et al.*, 2008; Hawkins y Davies, 2019). Químicamente, la oxidación de proteínas implica la modificación inicial de grupos de cadena lateral de aminoácidos por las ERO y la conversión subsiguiente a carbonilo y otros derivados. De esta manera las ERO pueden causar la fragmentación de la proteína, la ruptura de los enlaces peptídicos, así como modificaciones aminoacídicas mediadas por radicales libres (Martínez, 1998).

La concentración media de proteínas totales en el grupo hiperoxia-aurina disminuyó significativamente con respecto al grupo hiperoxia en el día postnatal P9, aunque se observó una ligera disminución en P12. Posiblemente, el descenso de la peroxidación lipídica por la acción antioxidante de la taurina, trajo como consecuencia una disminución en la producción de ciertas proteínas que se activan solo durante procesos de estrés oxidativo. Este puede ser el caso de la proteína UCP3 (Proteína de desacoplamiento 3) que se activa en las mitocondrias del músculo esquelético para controlar la excesiva producción de ERO (Skulachev, 2005).

Otro tipo de proteínas que pudo haber disminuido por la acción antioxidante de la taurina son las llamadas proteínas de choque térmico. Estas proteínas son expresadas en forma constitutiva en casi todas las células, mientras que algunas de ellas son inducidas ante la presencia de determinadas agresiones. Las proteínas de choque térmico se sobreexpresan en células sometidas a altas o bajas temperaturas, radiaciones, algunos fármacos, infecciones virales, hipoxia, entre otros, y se restablecen cuando el estrés es eliminado (Guerrero-Rojas y Guerrero-Fonseca, 2018).

Un ejemplo de proteína que disminuye por la acción de la taurina fue descrito en el pulmón (Córdova, 2016) y en el riñón (Márquez y Vásquez, 2017). Bajo el mismo diseño experimental del presente estudio, estos autores analizaron el efecto de la taurina contra daños lipoperoxidativos en ratas recién nacidas expuestas a hiperoxia. Sus resultados mostraron una sobreproducción de la enzima catalasa (CAT) en el pulmón y el riñón de las ratas del grupo hiperoxia en los días postnatales P6, P9 y P12, posiblemente, en respuesta a las altas concentraciones de  $H_2O_2$  producido por la hiperoxia. La CAT actúa sobre el  $H_2O_2$  degradándolo en  $H_2O$  y  $O_2$ . En el grupo hiperoxia-aurina, este aminoácido con su acción antioxidante disminuyó el estrés oxidativo, provocando el descenso del  $H_2O_2$  lo que trajo como consecuencia una reducción en los niveles de CAT en estos órganos.

Posiblemente, en el músculo esquelético del grupo hiperoxia-aurina sucedió lo observado en el pulmón y el riñón donde la disminución de la CAT en el grupo hiperoxia-aurina pudo haber conducido a la disminución de la concentración de las proteínas totales.



normal con la presencia de escasos fibroblastos de forma fusiformes y pequeños capilares.

El grupo hiperoxia está representado en la Figura 3B. A diferencia del grupo control, las miofibrillas del grupo hiperoxia presentan un cierto grado de desorden dentro del fascículo. La pérdida de la integridad estructural de los fascículos se debió, posiblemente, a problemas de edema tanto en el endomisio como en el tejido intersticial que rodea el fascículo muscular. Este daño estructural mantiene los fascículos separados comparados con el control. Se evidencia una mayor población de fibroblastos con diferentes formas y en diferentes direcciones en el tejido intersticial.

En el grupo hiperoxia-aurina (Figura 3C), se observa un tejido más estructurado comparado con el grupo hiperoxia. Las miofibrillas están mejor arregladas dentro del fascículo y éstos últimos mantienen una morfología similar a la del grupo control. En contraste con el grupo hiperoxia el tejido intersticial está menos edematizado, esto se evidencia con la disminución de la distancia entre los fascículos. Al igual que en el grupo control se observa una escasa población de fibroblastos de forma fusiformes.

La filtración capilar mayor de lo normal es la causa más común de edema extracelular (Flores-Villegas *et al.*, 2014). El edema puede ocurrir como consecuencia de la lesión al endotelio capilar, que incrementa su permeabilidad y permite la transferencia de proteínas al compartimiento intersticial. La lesión a la pared capilar pudo haber sido ocasionada por la desestabilización de las membranas de las células del endotelio capilar debido a procesos de peroxidación lipídica (Rojas *et al.*, 2013). El incremento de la permeabilidad capilar también puede ser consecuencia de reacciones de hipersensibilidad y de lesiones inmunitarias (Braunwald y Loscalzo, 2015).

En la Figura 4 se observan cortes histológicos del músculo esquelético a nivel de los capilares sanguíneos de los grupos control, hiperoxia e hiperoxia-aurina.

En grupo control (Figura 4A), se observan capilares permeables con una luz amplia por donde circulan abundantes eritrocitos. En el tejido intersticial los fibroblastos tienen forma fusiforme y están bien arreglados alrededor de los vasos dándole estabilidad a los capilares. En el grupo hiperoxia (Figura 4B), los capilares se observan obliterados y en sus zonas circundantes el tejido intersticial se nota edematizado. Se

observa la disminución de la población de fibroblastos en el tejido intersticial.

En el grupo hiperoxia-taurina (Figura 4C), los capilares se notan parcialmente obliterados no observándose procesos de edematización del tejido intersticial. Los fibroblastos son abundantes pero normales.

Los capilares del músculo también fueron afectados en el grupo hiperoxia mostrando obliteración (vasoconstricción) y procesos de edematización (inflamación) en el tejido conectivo que los rodea.

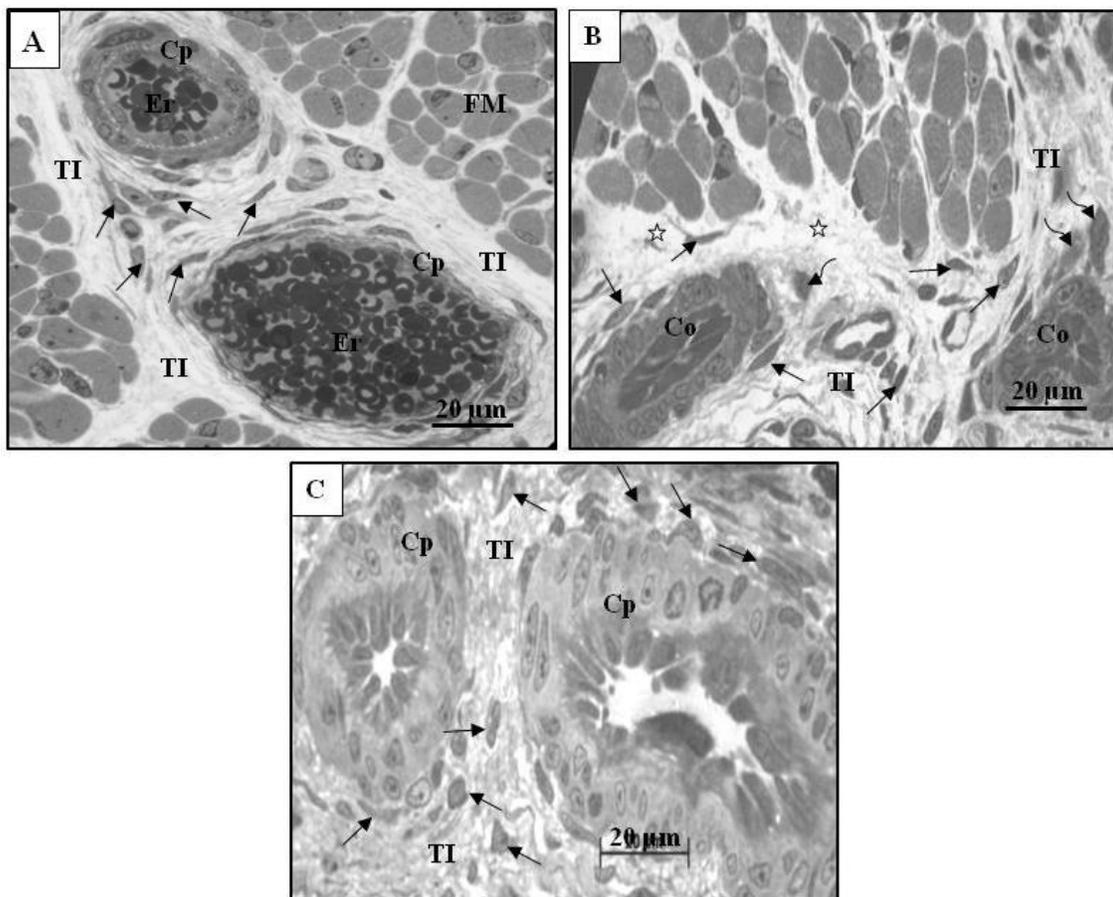


Figura 4. Cortes transversales del musculo esquelético a nivel de los capilares sanguíneos de ratas recién nacidas en los grupos: A) Control, B) Hiperoxia y C) Hiperoxia-Taurina. En el grupo hiperoxia se observa un proceso de edema en el tejido intersticial de los capilares sanguíneos y obliteración de los capilares. Cp: Capilar permeable; Co: Capilar obliterado; Estrella: Edema intersticial; TI: Tejido intersticial; Flecha recta: fibroblasto en reposo; flecha curva: fibroblasto activado.

Las funciones de los vasos sanguíneos incluyen el suministro de oxígeno y

nutrientes a todos los órganos y tejidos del cuerpo, además de la eliminación de productos de desecho y el equilibrio de fluidos, por esta razón, las condiciones que afectan al sistema vascular pueden afectar la parte del cuerpo suministrada por una red vascular particular (Ronning y Guldvog, 1999).

La mayoría de los vasos sanguíneos están compuestos por el endotelio vascular, la membrana basal y una capa muscular. El endotelio sano actúa como una barrera selectiva que controla el movimiento de fluidos, iones y otras macromoléculas entre la circulación sanguínea y los tejidos adyacentes por medio de la regulación de los complejos de unión entre las células endoteliales. Además, regula la función plaquetaria, el sistema de coagulación, modula el tono vascular, controla la proliferación de las células musculares lisas locales y recluta células sanguíneas (Benedito *et al.*, 2008; Carvajal, 2017). El endotelio enfermo pierde, prácticamente, todas estas características. La aterosclerosis es el clásico ejemplo histopatológico de endotelio enfermo, con todas sus repercusiones.

La disfunción endotelial (DE) puede dar origen a la pérdida del balance entre los factores vasodilatadores y vasoconstrictores derivados del endotelio (Steyers y Miller, 2014). Según Carvajal (2017), el estrés oxidativo puede provocar la DE, específicamente la vasoconstricción y la inflamación en los tejidos. Se conoce como DE a la presencia de un fenotipo endotelial alterado caracterizado por una biodisponibilidad reducida de óxido nítrico (NO) y estrés oxidativo aumentado. El endotelio controla el tono vascular mediante la producción de NO, prostaciclina, y factor hiperpolarizante derivado del endotelio, todos ellos factores vasodilatadores (Mikhed *et al.*, 2015). Uno de los productos más importantes de síntesis del endotelio es el NO. El óxido nítrico es un gas de vida media ultracorta (seis milisegundos) que se produce en el endotelio; es el principal responsable de mantener un estado de vasodilatación regulado (Bravo *et al.*, 2001).

Rojas *et al.* (2013) observaron capilares obstruidos con edema endotelial en el cerebelo de ratas recién nacidas expuestas a hiperoxia. En el cerebelo la obliteración capilar conduce a la isquemia e impide el normal transporte de oxígeno hacia las células que componen la barrera hematoencefálica. La elevada toxicidad de la hiperoxia en el

recién nacido inmaduro se debe, presumiblemente, a la inmadurez de su sistema antioxidante (González, 2014).

El edema intersticial también fue encontrado en las zonas que rodean los fascículos nerviosos.

En la Figura 5 se observan cortes histológicos del músculo esquelético de las ratas a nivel de los fascículos nerviosos de los grupos control, hiperoxia e hiperoxia-aurina.

En el músculo del grupo control (Figura 5A) se observa un fascículo nervioso conformado por numerosas fibras nerviosas (axones) empaquetadas de manera circular por una capa de colágeno denso producido por los fibroblastos. Los fibroblastos también producen el colágeno laxo que constituye la estructura del tejido intersticial.

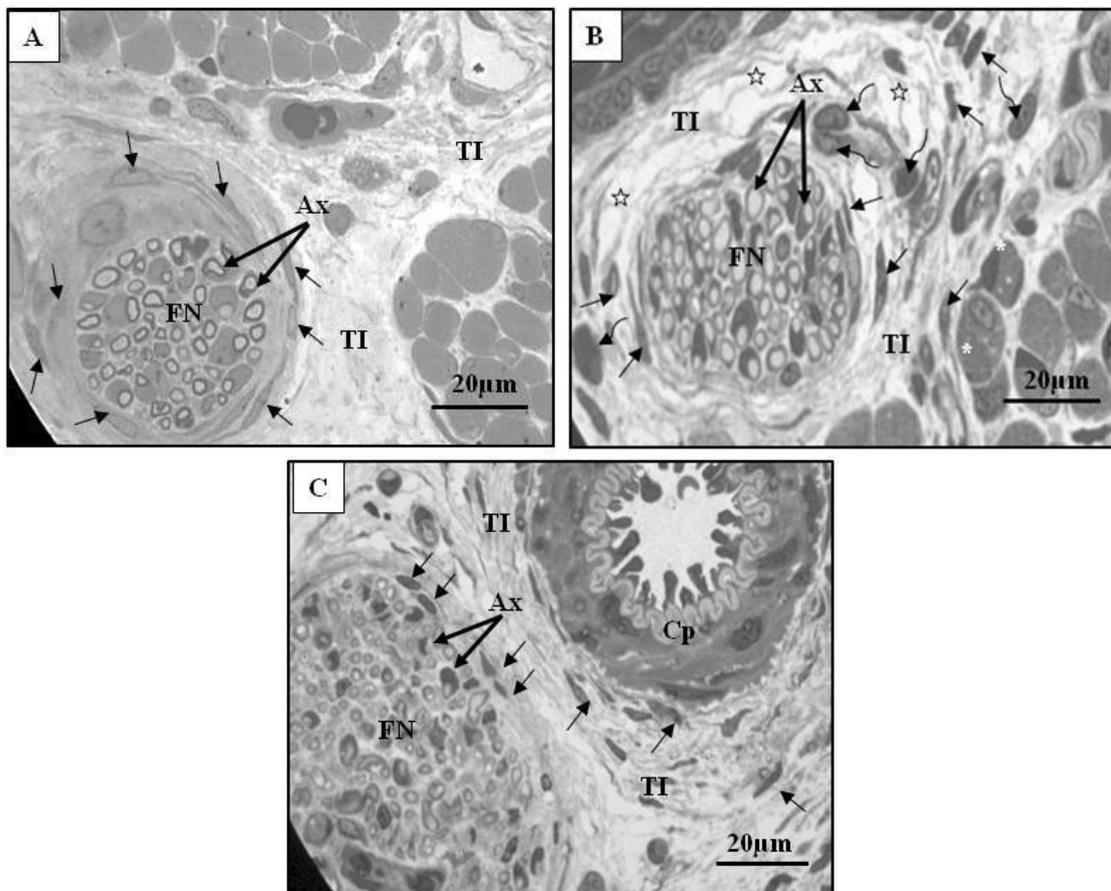


Figura 5. Cortes transversales del musculo esquelético a nivel de los fascículos de fibras nerviosas de ratas recién nacidas en los grupos: A) Control, B) Hiperoxia y C)

**Hiperoxia-Taurina.** En el grupo hiperoxia se observa un proceso de edema en el tejido intersticial de los fascículos de fibras nerviosas. Estrella: Edema intersticial; FM: Fascículo de fibras nerviosas; TI: Tejido intersticial; Ax; axón; TI: Tejido intersticial; Flecha recta: fibroblasto en reposo; flecha curva: fibroblasto activado; Cp: Capilar permeable.

En el grupo hiperoxia (Figura 5B) se evidencia un fascículo nervioso con pérdida de su integridad estructural y ausencia de una capa de colágeno denso. Alrededor del fascículo se observa un proceso de edema caracterizado por la separación de las fibras de colágeno y un desorden en el arreglo de los fibroblastos.

En el grupo hiperoxia-aurina (Figura 5C) los fibroblastos están más ordenados alrededor del fascículo nervioso, aunque la capa de colágeno no está tan desarrollada comparada con el grupo control. En contraste con el grupo hiperoxia, el tejido intersticial del grupo hiperoxia-aurina se observa bien estructurado y sin problemas de edema.

En las áreas edematizadas, como en el tejido intersticial que rodea los fascículos musculares, capilares y fascículos nerviosos del grupo hiperoxia, se observó una proliferación de fibroblastos posiblemente debido a un proceso de reparación del tejido dañado por el estrés oxidativo. Los fibroblastos son una población heterogénea de células que se encuentran en numerosos tejidos, además, es el tipo de célula predominante del tejido intersticial. Estas células y sus productos de la matriz extracelular, es decir, fibras y sustancia fundamental amorfa, desempeñan papeles fundamentales en el mantenimiento de la integridad estructural de los tejidos intersticiales. La distribución en los tejidos y la proporción relativa de fibroblastos tienen un impacto considerable en la regulación de la función del tejido intersticial dañado (Ucero *et al.*, 2014).

En el grupo hiperoxia-aurina el músculo esquelético mostró una mejor integridad estructural comparado con el grupo hiperoxia. En los fascículos musculares se observó una mejor organización de las miofibrillas debido a ausencia de edema intrafascículos. En el tejido intersticial alrededor de los fascículos la presencia de edema fue inferior comparado con el grupo hiperoxia y el número de fibroblastos menor. Los fascículos nerviosos no presentaron problemas de edematización y sus zonas

circundantes se evidenciaron normales. Con respecto a los capilares, la mayoría de estos se observaron normales, pero algunos presentaron cierto grado de obliteración.

La taurina, es un aminoácido semiesencial, es decir, no es esencial porque puede ser producido por el organismo, pero es esencial en la enfermedad, cuando la demanda excede la capacidad de síntesis y es necesario consumirlo en la dieta (Narbona *et al.*, 2017). Se encuentra en altas concentraciones en el plasma y las células de los mamíferos, ejerciendo un papel importante en la citoprotección de los tejidos (Liu *et al.*, 2020). Se ha demostrado que la disminución de taurina podría agravar la acumulación de daño inducido por las especies reactivas de oxígeno (ERO) que puede conducir a la muerte celular (Eppler y Dawson, 2002). Como se mencionó anteriormente, las ERO se producen constantemente en las mitocondrias en condiciones fisiológicas y se equilibran entre la actividad pro y antioxidante (Wu y Cederbaum, 2003). Las mitocondrias contienen taurina para protegerse contra el estrés oxidativo. Los efectos positivos de la taurina sobre las mitocondrias celulares se han considerado un mecanismo interesante por sus efectos beneficiosos (Ommati *et al.*, 2019).

Analizando el impacto de la taurina sobre la función mitocondrial del músculo esquelético en un modelo de entrenamiento de resistencia en ratas, Ommati *et al.* (2019) demostraron que los índices mitocondriales, incluida la actividad de las deshidrogenasas, el nivel de ATP y el potencial de membrana aumentaron significativamente con el tratamiento con taurina. Los resultados indican los efectos positivos de taurina sobre la función del músculo.

Kim *et al.* (2017) evaluaron los efectos protectores de la taurina sobre la nefrotoxicidad inducida por doxorrubicina en ratones. La doxorrubicina indujo una disminución significativa del volumen del tumor y de la masa de los riñones. No obstante, también estimuló un aumento significativo de citocinas inflamatorias en el tejido renal. Sin embargo, la administración de taurina conjuntamente con la doxorrubicina mitigó todos los efectos inducidos por este antitumoral. La taurina mejoró la lesión renal inducida por doxorrubicina al inhibir la producción de citocinas inflamatorias y las actividades de caspasa-3 y caspasa-9 inductoras de la apoptosis.

En el presente estudio se observó que la taurina disminuyó la vaso-obliteración

en el grupo hiperoxia-aurina. Guizoni *et al.* (2020) publicó una revisión sobre el papel de la taurina y los ácidos biliares (AB) conjugados con taurina en la relajación vascular a través de la modulación del óxido nítrico (NO) derivado del endotelio. Según los autores, la taurina regula funciones celulares como el flujo de iones, controla el volumen celular y sirve de sustrato para los conjugados. La administración exógena tanto de taurina como de AB conjugados con taurina también se ha implicado en la modulación de las funciones cardiovasculares.

Con este estudio se demostró que la taurina ingerida por ratas recién nacidas expuestas a hiperoxia postnatal, disminuye la peroxidación de lípidos de membrana en el músculo esquelético, protege la estructura del músculo de procesos de edema intersticial y aumenta la permeabilidad de los capilares disminuyendo la vaso-obliteración.

## CONCLUSIONES

La hiperoxia generó la peroxidación de los lípidos de las membranas celulares del músculo esquelético de las ratas, no obstante, la taurina con su acción antioxidante redujo el estrés oxidativo provocando el descenso de la concentración de TBARS y en consecuencia la disminución de la lipoperoxidación.

La disminución de las proteínas totales del músculo esquelético en los grupos hiperoxia e hiperoxia-aurina se debió, posiblemente, a la destrucción de estas moléculas por el proceso de oxidación causado por los radicales libres.

El análisis histológico del grupo hiperoxia mostró daños en la estructura muscular y vascular. Sin embargo, la taurina controló, en parte, el estrés oxidativo y protegió la estructura del musculo esquelético del efecto deletéreo de los radicales libres.

## **RECOMENDACIONES**

En vista de que no existen estudios anteriores sobre el impacto de la hiperoxia sobre el músculo esquelético y el efecto antioxidante de la taurina se recomienda:

Continuar con las pruebas bioquímicas donde se profundice más en los análisis de enzimas específicas del estrés oxidativo.

Analizar el efecto de la hiperoxia sobre el sistema redox del glutatión, uno de los principales antioxidantes del organismo.

Profundizar en el análisis del tejido muscular para la observación de la ultraestructura celular mediante la técnica de microscopía electrónica de transmisión.

## BIBLIOGRAFÍA

- Ballard, J.; Khoury, J.; Wedig, K.; Wang, L.; Eilers, B. y Lipp, R. 1991. New Ballard Score. Expanded to include extremely premature infants. *The Journal of Pediatrics*, 119(3): 417-423.
- Benedito, R.; Trindade, A.; Hirashima, M.; Henrique, D.; Lopes da Costa, L.; Rossant, J.; Gill, P. y Duarte, A. 2008. Loss of Notch signalling induced by Dll4 causes arterial calibre reduction by increasing endothelial cell response to angiogenic stimuli. *BMC Developmental Biology*, 8(177): 1-15.
- Blencowe, H.; Cousens, S.; Oestergaard, M.; Chou, D.; Moller, A. y Narwal, R. 2012. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet*, 379(9832): 2162-2172.
- Braunwald, E. y Loscalzo, J. 2015. Edema. En: *Principios de medicina interna*. Kasper, D.; Fauci, A.; Hauser, S.; Longo, D.; Larry, J. y Loscalzo, J. (eds). McGraw-Hill Interamericana de España. Madrid, España. Págs. 250-252.
- Bravo, M.; Araujo, J.; Bustamante, A. y Trujillo, J. 2001. Toxicidad y efecto hipotensor de oxoborolidinona de L-arginina y su modulación por azul de metileno. Comparación con L-arginina, nitrito y nitrato. *Archivos de Cardiología de México*, 71: 193-198.
- Brosnan, J. y Brosnan, M. 2006. The sulfur-containing amino acids: an overview. *Journal of Nutrition*, 136(6): 1636-1640.
- Camerino, C.; Bryant, S.; Mambrini, M.; Franconi, F. y Giotti, A. 1990. The action of taurine on muscle fibers of normal and congenitally myotonic goats. *Pharmacological Research*, 22: 93-94.
- Cañas, P. 2002. Rol biológico y nutricional de la taurina y sus derivados. *Revista Chilena de Nutrición*, 29(3): 286-292.
- Caraballo, F. y Calzadilla, L. 2016. Histopatología, estrés oxidativo y muerte mitocondrial en el corazón de ratas expuestas a hiperoxia postnatal y tratadas con taurina. Trabajo de grado. Departamento de Bioanálisis, Escuela de Ciencias, Universidad de Oriente. Cumaná, Venezuela.
- Carvajal, C. 2017. El endotelio: estructura, función y disfunción endotelial. *Medicina Legal de Costa Rica*, 34(2): 1-11.
- Carvajal, C. 2019. Especies reactivas del oxígeno: formación, función y estrés oxidativo. *Revista Medicina Legal de Costa Rica*, 36(1): 91-100.
- Córdova, N. 2016. Efecto de la taurina contra daños lipoperoxidativos y estructurales en el pulmón inmaduro de ratas expuestas a hiperoxia. Trabajo de grado. Departamento de Bioanálisis, Escuela de Ciencias, Universidad de Oriente. Cumaná, Venezuela.

- De Luca, A.; Conte, D.; Failli, P.; Franconi, F. y Giotti, A. 1990. Effects of taurine on mammalian skeletal muscle fiber during development. *Progress in Clinical and Biological Research*, 351:163-173.
- Dedhia, H. y Banks, D. 1994. Pulmonary response to hyperoxia: effects of magnesium. *Environmenta lHealth Perspectives*, 102(10): 101-105.
- Dušan, T.; Ljubiša, L.; Vesko, M.; Rade, S.; Tatjana, P.; Branimir, M.; Igor, Ilić.; Nikola, M. y Ivan, R. 2018. Effects of melatonin on oxidative stress parameters and pathohistological changes in rat skeletal muscle tissue following carbon tetrachloride application. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 26: 1044-1050.
- Eppler, B. y Dawson, R. 2002. Cytoprotective role of taurine in a renal epithelial cell culture model. *Biochemical Pharmacology*, 63(6): 1051-1060.
- Fassiano, A.; Ortiz, N. y Ríos de Molina, M. 2012. Estrés oxidativo en cefalópodos: I. Determinación de TBARS Oxidative stress in cephalopods: I. TBARS determination. *Acta Toxicológica Argentina*, 20(2): 57-61.
- Fistolera, S. y Rodríguez, S. 2005. Administración y monitorización de oxígeno en recién nacidos con riesgo de retinopatía. *Archivo Argentinos de Pediatría*, 103(6): 503-513.
- Finkel, T. y Holbrook, N. 2000. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature*, 408: 239-247.
- Flores-Villegas, B.; Flores-Lazcano, I. y Lazcano-Mendoza, M. 2014. Edema. Enfoque clínico. *Medicina Interna de México*, 30: 51-55.
- Guerra, E. 2001. Estrés oxidativo, enfermedades y tratamientos antioxidantes. *Anuales de Medicina Interna*, 18(6): 326-335.
- González, M. 2014. Histopatología, daño lipoperoxidativo y actividad de la enzima lactato deshidrogenasa en el cerebro de ratas recién nacidas expuestas a hiperoxia y tratadas con taurina. Trabajo de grado. Departamento de Bioanálisis, Escuela de Ciencias, Universidad de Oriente. Cumaná, Venezuela.
- Guerrero-Rojas, R. y Guerrero-Fonseca, C. 2018. Mecanismos moleculares de las proteínas de choque térmico (HSPs) implicados en el desarrollo neoplásico. *Salud Uninorte*, 34(2): 455-474.
- Guizoni, D.; Vettorazzi, J.; Carneiro, E. y Davel, A. 2020. Modulation of endothelium-derived nitric oxide production and activity by taurine and taurine-conjugated bile acids. *Nitric Oxide*, 94(1): 48-53.
- Gutierrez, J. y Stoppani, A. 1998. La mieloperoxidasa como factor de daño oxidativo del miocardio: inactivación de la dihidroliipoamida deshidrogenasa. *Medicina*, 58(2): 171-178.
- Halliwell, B. y Gutteridge, J. 1990. Role of free radicals and catalytic metal ions in human diseases: an overview. *Methods Enzymology*, 186: 1-88.

- Harper, E. 2000. El posible uso terapéutico de los antioxidantes en las enfermedades clínicas. *Waltham Focus*, 10: 12-16.
- Hawkins, C y Davies, M. 2019. Detection, identification, and quantification of oxidative protein modifications. *Journal of Biological Chemistry*, 294(51): 19683-19708.
- Heird, W. 2004. Taurine in neonatal nutrition. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal*, 89: 473-474.
- Huerta, M.; Ortega, M.; Cobos, M.; Herrera, J.; Díaz-Cruz, A. y Guinzberg, R. 2005. Estrés oxidativo y el uso de antioxidantes en animales domésticos. *Interciencia*, 30: 728-734.
- Hurtado, J.; García, M.; Calvo, M.; Ginovart, G.; Jiménez, A.; Trincado, M. y Demestre, X. 2014. Recomendaciones para el manejo perinatal y seguimiento del recién nacido prematuro tardío. *Asociación Española de Pediatría*, 81(5): 327-334.
- Huxtable, J. 1992. Physiological actions of taurine. *Physiological Reviews*, 72: 101-163.
- Jiménez-Rosales, A.; Domínguez-García, V. y Amaya-Chávez, A. 2010. El papel del estrés oxidativo en la disfunción endotelial de la aterosclerosis. *Ciencia Ergo-Sum*, 17: 258-268.
- Justo, C. y Gutiérrez, V. 2002. Daño oxidativo, radicales libres y antioxidantes. *Revista de la Medicina Militar Cubana*, 31(2): 126-133.
- Kamath, B. y Jobe, A. 2019. Fetal lung development and surfactant. En: *Creasy and Resnik's maternal-fetal medicine: principles and practice*. Resnik, R.; Lockwood, C.; Moore, T.; Greene, M.; Copel, J. y Silver, R (eds). Sauder Elsevier. Pennsylvania, Estados Unidos. Págs. 207-218.
- Kim, C. y Cha, Y. 2014. Taurine chloramine produced from taurine under inflammation provides anti-inflammatory and cytoprotective effects. *Amino Acids*, 46(1): 89-100.
- Kim, Y.; Sung, S.; Tang, Y.; Choi, E.; Choi, Y.; Hwang, Y.; Park, P. y Kim, E. 2017. Protective effect of taurine on mice with doxorubicin-induced acute kidney injury. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 975: 1191-1201.
- Lachapelle, P.; Dembinska, O.; Rojas, L.; Benoit, J.; Almazan, G. y Chemtop, S. 1999. Persistent functional and structural retinal anomalies in newborn rats exposed to hyperoxia. *Physiology and Pharmacology*, 77: 48-55.
- Liu, k.; Mao, X.; Li, H.; Liu, D.; Le, G.; Gan, F.; Pan, C.; Huang, K. y Chen, X. 2020. Regulation of taurine in OTA-induced apoptosis and autophagy. *Toxicon*, 181: 82-90.
- Liu, L.; Oza, S.; Hogan, D.; Chu, Y.; Perin, J. y Zhu, J. 2016. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet*, 388(10063): 3027-3035.

- López-García, B.; Nilvia, A. y Díaz, N. 2018. Incidencia de prematuros en el Hospital General Naval de Alta Especialidad 2015-2017. *Revista de Sanidad Militar*, 72(1): 19-23.
- Maleki, V.; Mahdavi, R.; Hajizadeh-Sharafabad, F. y Alizadeh, M. 2020. The effects of taurine supplementation on oxidative stress indices and inflammation biomarkers in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 12(9): 1-9.
- Márquez, C. y Vásquez, Z. 2017. Efecto protector de la taurina contra el daño oxidativo y estructural en el riñón de ratas recién nacidas. Trabajo de grado. Departamento de Bioanálisis, Escuela de Ciencias, Universidad de Oriente. Cumaná, Venezuela.
- Martínez, M. 1998. Toxicidad de xenobióticos mediada por radicales libres de oxígeno. *Ars Pharmaceutica*, 39(1): 5-18.
- Masnatta, L.; Fischer, P.; Domínguez, G.; Cabrera, E.; Ramírez, A. y Sánchez, R. 2003. Marcadores de estrés oxidativo. Su valor en la prevención y detección precoz de la enfermedad cardiovascular en el Hospital de Día. *Revista de la Federación Argentina de Cardiología*, 32: 177-183.
- Mendoza-Tascón, L.; Claros-Benítez, D.; Mendoza-Tascón, L.; Arias-Guatibonza, M. y Peñaranda-Ospina, C. 2016. Epidemiología de la prematuridad, sus determinantes y prevención del parto prematuro. *Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología*, 81(4): 330-342.
- Mikhed, Y.; Daiber, A. y Steven, S. 2015. Mitochondrial oxidative stress, mitochondrial DNA damage and their role in age-related vascular dysfunction. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(7): 15918-15953.
- Moore, E.; Bergman, N.; Anderson, G. y Medley, N. 2016. Early skin to skin contact for mothers and their healthy newborn infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 11: 1-159.
- Narbona, E.; Gormaz, M.; Linés, M.; Rodríguez, G.; Sáenz, M. y Couce, M. 2017. *Nutrición parenteral en el recién nacido prematuro de muy bajo peso. Propuesta de un protocolo de actuación tras revisión de la evidencia científica*. Ergon. Madrid, España.
- Naudí, A.; Caro, P.; Barja, G. y Pamplona, R. 2009. Bases biológicas del proceso de envejecimiento y la longevidad. En: *Actualizaciones en aspectos básicos y clínicos del envejecimiento y la fragilidad*. Rodríguez-Mañas, L. (ed). Sociedad Española de Medicina Geriátrica. Madrid, España. Págs. 21-42.
- Niermeyer, S. y Vento, M. 2004. Is 100% oxygen necessary for the resuscitation of newborn infants? *The Journal of Maternal Fetal and Neonatal Medicine*, 15: 75-84.
- Núñez-Ramiro, A.; Benavente, I.; Blanco, D.; Boix, H.; Cabañas, F.; Chaffanel, M.; Fernández, B.; Fernández-Lorenzo, J.; Loureiro, B.; Moral-Pumarega, M.;

- Pavón, A.; Tofé, I.; Valverde, E.; Vento, M.; Parra-Llorca, A.; García-Robles, A.; García-Blanco, A.; Cernada, A.; Escrig-Fernández, R.; Gimeno-Navarro, A.; Boronat, N.; Lubián, S.; Salguero, E.; Serrano, M.; Maese, R.; Arriaga, M.; Cordeiro, M.; Pellicer, A.; Sánchez, L.; López, O.; Bravo, M.; Pérez-Grande, M.; Ureta, N.; Mosqueda, R.; Melgar, A.; López, J.; Martínez, M.; Iniesta, C.; Castilla, Y.; Fernández-García, C.; González-Colmenero, E.; González-Durán, M.; Concheiro-Guisán, A.; Arias, R.; Ferreira, J.; Jaraba, P.; Caballero, A. y López-Azorín, M. 2017. Estrés oxidativo en la asfixia perinatal y la encefalopatía hipóxico-isquémica. *Anuales de Pediatría*, 88(4): 1-9.
- Ohkawa, H.; Ohishi, N. y Yagi, K. 1978. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Analytical Biochemistry*, 95(2): 351-358.
- Ommati, M.; Farshad, O.; Jamshidzadeh, A. y Heidari, R. 2019. Taurine enhances skeletal muscle mitochondrial function in a rat model of resistance training. *Pharma Nutrition*, 9: 1-6. DOI: 10.1016/j.phanu.2019.100161.
- Pasantes, M.; Wright, C. y Gaull, G. 1985. Taurine protection of lymphoblastoid cells from iron-ascorbate induced damage. *Biochemical Pharmacology*, 34: 2205-2207.
- Pereira, J.; Silva, R.; Fernández, A. y Marins, J. 2010. Efecto de la ingestión de taurina en el desempeño físico: una revisión sistemática. *Revista Andaluza de Medicina del Deporte*, 3(3): 156-162.
- Ricci, C.; Pastukh, V.; Leonard, J.; Turrens, J.; Wilson, G.; Schaffer, D. y Schaffer, S. 2008. Mitochondrial DNA damage triggers mitochondrial-superoxide generation and apoptosis. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 294: C413-C422.
- Rojas, L.; Liscano, A.; Boada-Sucre, A.; Palmar, M.; Moreno, M. y Prin, J. 2013. Daños observados en la sustancia gris del cerebelo de ratas en desarrollo expuestas a hiperoxia posnatal. *Acta Microscopía*, 22(2): 160-168.
- Rojas, L.; Suárez, S.; Benítez, K.; Boada-Sucre, A.; Ramírez, Y.; Romero, M. y Hernández, G. 2005. Ultra estructura de la retinopatía causada por la hiperoxia en ratas en desarrollo. *Revista de Investigación Clínica*, 57: 794-801.
- Romero, F.; Bosch-Morell, F.; Romero, M.; Jareño, E.; Romero, B.; Marín, N. y Roma, J. 1998. Lipid peroxidation products and antioxidants in human disease. *Environmental Health Perspectives*, 106(5): 1229-1234.
- Ronning, O. y Guldvog, B. 1999. Should stroke victims routinely receive supplemental oxygen? A quasi-randomized controlled trial. *Stroke*, 30: 2033-2037.
- Sahin, E. y Gumuslu, S. 2004. Alterations in brain antioxidant status, protein oxidation and lipid peroxidation in response to different stress models. *Behavioural Brain Research*, 155: 241-248.
- Saugstad, O.; Ramji, S. y Vento, M. 2005. Resuscitation of depressed newborn infants with ambient air or pure oxygen: a meta-analysis. *Biology of the Neonate*, 87: 27-

34.

- Schaffer, S.; Azuma, J. y Mozaffari, M. 2009. Role of antioxidant activity of taurine in diabetes. *Review Synthesis*, 87: 91-99.
- Schaffer, S.; Jong, C.; Ramila, K. y Azuma, J. 2010. Physiological roles of taurine in heart and muscle. *Journal of Biomedical Science*, 17: 1-8.
- Scicchitano, B.; Pelosi, L.; Sica, G. y Musaró, A. 2018. The physiopathologic role of oxidative stress in skeletal muscle. *Mechanisms of Ageing and Development*, 170: 37-44.
- Silva, J.; Gomes, A. y Coutinho, O. 2008. Oxidative DNA damage protection and repair by polyphenolic compounds in PC12 cells. *European Journal of Pharmacology*, 601(1-3): 50-60.
- Skulachev, V. 2005. Hyperoxia-mediated oxidative stress increases expression of UCP3 mRNA and protein in skeletal muscle. *FEBS Letters*, 579: 3411-3415.
- Slater, T. 1984. Free-radical mechanism in tissue injury. *Biochemical Journal*, 222: 1-15.
- Sokal, R. y Rohlf, F. 1989. *Biometría: principios y métodos estadísticos en la investigación biológica*. H-Blumé Ediciones. Madrid, España.
- Song, Q.; Guo, J.; Zhang, Y. y Chen, W. 2021. The beneficial effects of taurine in alleviating fatty liver disease. *Journal of Functional Foods*, 77: 1-9.
- Steyers, C. y Miller, F. 2014. Endothelial dysfunction in chronic inflammatory diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 15(7): 11324-11349.
- Ucero, C.; Acosta, Y. y Montero, M. 2014. Fibroblasto: célula fundamental en la salud y en la enfermedad periodontal. *Acta Odontológica Venezolana*, 52(3): 1-13
- Van de Poll, M.; Dejong, C. y Soeters, P. 2006. Adequate range for sulfur-containing amino acids and biomarkers for their excess: lessons from enteral and parenteral nutrition. *Journal of Nutrition*, 136: 1694-1700.
- Vanhoutte, P. y Scott-Burden, T. 1994. The endothelium in health and disease. *Texas Heart Institute*, 21: 62-67.
- Venereo, J. 2002. Daño oxidativo, radicales libres y antioxidantes. *Revista de la Medicina Militar Cubana*, 31(2): 126-33.
- Vento, M. 2014. Oxigenoterapia en el recién nacido. *Anales de Pediatría Continuada*. 12(2): 68-73
- Vento, M.; Asensi, M.; Sastre, J.; García-Sala, F.; Pallardó, F. y Viña, J. 2001. Resuscitation with room air instead of 100% oxygen prevents oxidative stress in moderately asphyxiated term neonates. *Pediatrics*, 107: 642-647.
- Vento, M.; Sastre, J.; Asensi, M. y Viña, J. 2005. Room-air resuscitation causes less damage to heart and kidney than 100% oxygen. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 172: 1-6.

- Vincent, H.; Innes, K. y Vincent, K. 2007. Oxidative stress and potential interventions to reduce oxidative stress in overweight and obesity. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 9: 813-839.
- Wang, J.; Xue, X.; Liu, Q.; Zhang, S.; Peng, M.; Zhou, J.; Chen, L. y Fang, F. 2019. Effects of duration of thermal stress on growth performance, serum oxidative stress indices, the expression and localization of ABCG2 and mitochondria ROS production of skeletal muscle, small intestine and immune organs in broilers. *Journal of Thermal Biology*, 85: 1-10.
- Warburg, O. y Christian, C. 1942. Isolierung und Kristallisation des Gärungsferments Zymohexase. *Encyklopaedie Der Naturwissenschaften*, 30: 731-732.
- Wharton, B.; Morley, R.; Isaacs, E.; Cole, T. y Lucas, A. 2004. Low plasma taurine and later neurodevelopment. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal*, 89: 497-498.
- Wu, D. y Cederbaum, A. 2003. Alcohol, estrés oxidativo y daño de los radicales libres. *Alcohol Research & Health*, 27(4): 277-284.
- Zaher, T.; Miller, E.; Morrow, D.; Javdan, M. y Mantell, L. 2007. Hyperoxia-induced signal transduction pathways in pulmonary epithelial cells. *Free Radical Biology and Medicine*, 42: 897-908.
- Zapata-Vívenes, E. y Nusetti, O. 2007. Protection of glycolytic enzymes by metallothioneins from oxidative damage in the digestive gland of green lipped mussel *Perna viridis*. *Journal of Shellfish Research*, 26: 1-10.

## APÉNDICES

Apéndice 1. Análisis de varianza de la concentración de TBARS (peroxidación lipídica) en el músculo esquelético de las ratas del día P6, de los grupos: control, control-aurina, hiperoxia, e hiperoxia-aurina.

Fuente	Suma de cuadrados	Gl	Cuadrado medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	0,792416	3	0,26413900	29,48	0,0000
Intra grupos	0,161283	18	0,00896017		
Total (Corr.)	0,953699	21			

Apéndice 2. Análisis *a posteriori* (Fisher 95%) aplicado a la concentración de TBARS (peroxidación lipídica) en el músculo esquelético de las ratas del día P6, de los grupos: control, control-aurina, hiperoxia, e hiperoxia-aurina.

Tratamiento	Casos	Media	Grupos homogéneos
Control	6	0,518500	X
Control-Taurina	6	0,520667	X
Hiperoxia-Taurina	4	0,544750	X
Hiperoxia	6	0,951500	X

Apéndice 3. Análisis de varianza de la concentración de TBARS (peroxidación lipídica) en el músculo esquelético de las ratas del día P9, de los grupos: control, control-aurina, hiperoxia, e hiperoxia-aurina.

Fuente	Suma de cuadrados	Gl	Cuadrado medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	0,325363	3	0,10845400	15,76	0,0000
Intra grupos	0,110102	16	0,00688137		
Total (Corr.)	0,435465	19			

Apéndice 4. Análisis *a posteriori* (Fisher 95%) aplicado a la concentración de TBARS (peroxidación lipídica) en el músculo esquelético de las ratas del día P9, de los grupos: control, control-aurina, hiperoxia, e hiperoxia-aurina.

Tratamiento	Casos	Media	Grupos homogéneos
Control-Taurina	6	0,446167	X
Control	5	0,452600	X
Hiperoxia-Taurina	4	0,531250	X
Hiperoxia	5	0,756400	X

Apéndice 5. Análisis de varianza de la concentración de TBARS (peroxidación lipídica) en el músculo esquelético de las ratas del día P12, de los grupos: control, control-aurina, hiperoxia, e hiperoxia-aurina.

Fuente	Suma de cuadrados	Gl	Cuadrado medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	0,2495380	3	0,08317930	22,47	0,0000
Intra grupos	0,0666422	18	0,00370234		
Total (Corr.)	0,3161800	21			

Apéndice 6. Análisis *a posteriori* (Fisher 95%) aplicado a la concentración de TBARS (peroxidación lipídica) en el músculo esquelético de las ratas del día P12, de los grupos: control, control-aurina, hiperoxia, e hiperoxia-aurina.

Tratamiento	Casos	Media	Grupos homogéneos
Control	6	0,396667	X
Control-Taurina	5	0,482600	X
Hiperoxia-Taurina	6	0,578833	X
Hiperoxia	5	0,683200	X

Apéndice 7. Análisis de varianza de la concentración de proteínas totales en el músculo esquelético de las ratas del día P6, de los grupos: control, control-aurina, hiperoxia, e hiperoxia-aurina.

Fuente	Suma de cuadrados	Gl	Cuadrado medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	0,01165580	3	0,003885260	10,01	0,0003
Intra grupos	0,00776417	20	0,000388208		
Total (Corr.)	0,01942000	23			

Apéndice 8. Análisis *a posteriori* (Fisher 95%) aplicado a la concentración de proteínas totales en el músculo esquelético de las ratas del día P6, de los grupos: control, control-aurina, hiperoxia, e hiperoxia-aurina.

Tratamiento	Casos	Media	Grupos homogéneos
Hiperoxia	6	0,155000	X
Hiperoxia-Taurina	6	0,156000	X
Control	6	0,188333	X
Control-Taurina	6	0,206833	X

Apéndice 9. Análisis de varianza de la concentración de proteínas totales en el músculo esquelético de las ratas del día P9, de los grupos: control, control-aurina, hiperoxia, e hiperoxia-aurina.

Fuente	Suma de cuadrados	Gl	Cuadrado medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	0,03052950	3	0,010176500	36,60	0,0000
Intra grupos	0,00528337	19	0,000278072		
Total (Corr.)	0,03581290	22			

Apéndice 10. Análisis *a posteriori* (Fisher 95%) aplicado a la concentración de proteínas totales en el músculo esquelético de las ratas del día P9, de los grupos: control, control-aurina, hiperoxia, e hiperoxia-aurina.

Tratamiento	Casos	Media	Grupos homogéneos
Hiperoxia-Taurina	5	0,188600	X
Hiperoxia	6	0,223500	X
Control	6	0,270333	X
Control-Taurina	6	0,281667	X

Apéndice 11. Análisis de varianza de la concentración de proteínas totales en el músculo esquelético de las ratas del día P12, de los grupos: control, control-aurina, hiperoxia, e hiperoxia-aurina.

Fuente	Suma de cuadrados	Gl	Cuadrado medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	0,0218245	3	0,007274830	11,78	0,0002
Intra grupos	0,0111194	18	0,000617743		
Total (Corr.)	0,0329439	21			

Apéndice 12. Análisis *a posteriori* (Fisher 95%) aplicado a la concentración de proteínas totales en el músculo esquelético de las ratas del día P12, de los grupos: control, control-aurina, hiperoxia, e hiperoxia-aurina.

Tratamientos	Casos	Media	Grupos homogéneos
Hiperoxia-Taurina	5	0,219400	X
Hiperoxia	5	0,249000	XX
Control-Taurina	6	0,273167	X
Control	6	0,305333	X

## HOJA DE METADATOS

### Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 1/6

<b>Título</b>	ESTRÉS OXIDATIVO Y LA ESTRUCTURA DEL MÚSCULO ESQUELÉTICO EN RATAS EN DESARROLLO EXPUESTAS A HIPEROXIA POSTNATAL Y EL POSIBLE EFECTO ANTIOXIDANTE DE LA TAURINA
<b>Subtítulo</b>	

#### Autor (es):

Apellidos y Nombres	Código CVLAC / e-mail	
Centeno B. Paola M.	<b>CVLAC</b>	26.344.788
	<b>e-mail</b>	<i>pao.li5632@gmail.com</i>
	<b>e-mail</b>	
	<b>CVLAC</b>	
	<b>e-mail</b>	
	<b>e-mail</b>	
	<b>CVLAC</b>	
	<b>e-mail</b>	
	<b>e-mail</b>	
	<b>CVLAC</b>	
	<b>e-mail</b>	
	<b>e-mail</b>	

#### Palabras o frases claves:

Músculo esquelético
Estrés oxidativo
Taurina
TBARS
Prematuro
Hiperoxia
Ratas

## Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 2/6

### Líneas y sublíneas de investigación:

Área	Subárea
Ciencias	Biología

### Resumen (abstract):

La terapia de oxígeno puede salvar a la mayoría de los niños prematuros, sin embargo, la hiperoxia siempre deja secuelas debido a la inmadurez del sistema antioxidante del recién nacido. Con este estudio se pretende evaluar si la taurina es capaz de proteger el músculo esquelético de ratas en desarrollo de los efectos citotóxicos de la hiperoxia postnatal. Para estudiar este problema, dos grupos de ratas recién nacidas de la cepa Sprague-Dawley fueron expuestas a hiperoxia junto con su madre, desde su nacimiento hasta el día P6, P9 y P12. La madre de uno de los grupos tomó solución de taurina al 3% como agua de beber y la madre del otro grupo tomó solo agua. Dos grupos similares, pero sin hiperoxia fueron utilizados como controles. Para el análisis histológico se tomaron muestras del músculo de los miembros inferiores y se procesaron con técnicas para la microscopía electrónica de transmisión. El estrés oxidativo se evaluó mediante el método de análisis de sustancias reactivas del ácido tiobarbitúrico (TBARS), por métodos espectrofotométricos. La cuantificación de proteínas totales se realizó siguiendo el método directo de Warburg y Christian. Comparado con el grupo hiperoxia, la concentración de TBARS en el grupo hiperoxia-taurina fue menor, evidenciando la acción antioxidante de la taurina. Con respecto a los niveles de proteína totales, estos fueron levemente afectados por la hiperoxia, sin embargo, estos niveles se observaron más bajos en el grupo hiperoxia-taurina lo que coincide con la disminución del TBARS en ese mismo grupo. Histológicamente, en el grupo hiperoxia-taurina hubo menos problemas de edema y de obliteración de los capilares en comparación con el grupo hiperoxia. En conjunto, los resultados arrojaron que la taurina controla, en parte, el estrés oxidativo y protege la estructura del músculo esquelético durante la hiperoxia postnatal.

## Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 3/6

### Contribuidores:

Apellidos y Nombres	ROL / Código CVLAC / e-mail	
Rojas Luz M.	ROL	CA <input type="checkbox"/> AS <input checked="" type="checkbox"/> TU <input type="checkbox"/> JU <input type="checkbox"/>
	CVLAC	4 339 741
	e-mail	<i>lmarinarojas@gmail.com</i>
	e-mail	
	ROL	CA <input type="checkbox"/> AS <input type="checkbox"/> TU <input type="checkbox"/> JU <input checked="" type="checkbox"/>
	CVLAC	
	e-mail	
	e-mail	
	ROL	CA <input type="checkbox"/> AS <input type="checkbox"/> TU <input type="checkbox"/> JU <input checked="" type="checkbox"/>
	CVLAC	
	e-mail	
	e-mail	
	ROL	CA <input type="checkbox"/> AS <input type="checkbox"/> TU <input type="checkbox"/> JU <input type="checkbox"/>
	CVLAC	
	e-mail	
	e-mail	

### Fecha de discusión y aprobación:

Año	Mes	Día
2022	08	03

Lenguaje: spa

## Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 4/6

### Archivo (s):

Nombre de archivo	Tipo MIME
TG-centenop.doc	Word 1997-2003

### Alcance:

**Espacial:** Nacional (Opcional)

**Temporal:** Temporal (Opcional)

### Título o Grado asociado con el trabajo:

Licenciado en Biología

**Nivel Asociado con el Trabajo:** Licenciado

**Área de Estudio:** Biología

### Institución (es) que garantiza (n) el Título o grado:

UNIVERSIDAD DE ORIENTE, NÚCLEO DE SUCRE

# Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 5/6



UNIVERSIDAD DE ORIENTE  
CONSEJO UNIVERSITARIO  
RECTORADO

CUN°0975

Cumaná, 04 AGO 2009

Ciudadano  
**Prof. JESÚS MARTÍNEZ YÉPEZ**  
Vicerrector Académico  
Universidad de Oriente  
Su Despacho

Estimado Profesor Martínez:

Cumplo en notificarle que el Consejo Universitario, en Reunión Ordinaria celebrada en Centro de Convenciones de Cantaura, los días 28 y 29 de julio de 2009, conoció el punto de agenda **"SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN PARA PUBLICAR TODA LA PRODUCCIÓN INTELECTUAL DE LA UNIVERSIDAD DE ORIENTE EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL DE LA UDO, SEGÚN VRAC N° 696/2009"**.

Letdo el oficio SIBI – 139/2009 de fecha 09-07-2009, suscrita por el Dr. Abul K. Bashirullah, Director de Bibliotecas, este Cuerpo Colegiado decidió, por unanimidad, autorizar la publicación de toda la producción intelectual de la Universidad de Oriente en el Repositorio en cuestión.

Comunicación que hago a usted a los fines consiguientes.

UNIVERSIDAD DE ORIENTE SISTEMA DE BIBLIOTECA	Cordialmente,	
RECIBIDO POR <i>Martínez</i>		
FECHA <i>5/8/09</i> HORA <i>5:30</i>	JUAN A. BOLAÑOS CUNVELO	
	Secretario	

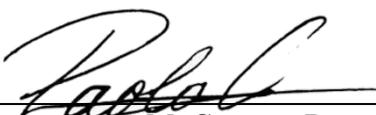
C.C: Rectora, Vicerrectora Administrativa, Decanos de los Núcleos, Coordinador General de Administración, Director de Personal, Dirección de Finanzas, Dirección de Presupuesto, Contraloría Interna, Consultoría Jurídica, Director de Bibliotecas, Dirección de Publicaciones, Dirección de Computación, Coordinación de Teleinformática, Coordinación General de Postgrado.

JABC/YGC/maruja

Apartado Correos 094 / Telfs: 4008042 - 4008044 / 8008045 Telefax: 4008043 / Cumaná - Venezuela

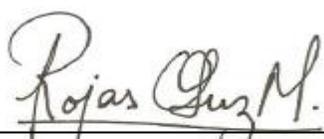
## Hoja de Metadatos para Tesis y Trabajos de Ascenso – 6/6

**Artículo 41 del REGLAMENTO DE TRABAJO DE PREGRADO (vigente a partir del II Semestre 2009, según comunicación CU-034-2009):** “los Trabajos de Grado son de la exclusiva propiedad de la Universidad de Oriente, y sólo podrán ser utilizados para otros fines con el consentimiento del Consejo de Núcleo respectivo, quien deberá participarlo previamente al Consejo Universitario para su autorización”.



---

Paola M. Centeno B.  
AUTORA



---

Luz M. Rojas  
TUTORA