

**Estudios
metabólicos
en algunos
padecimientos
musculares**

ANTONIO C. PEÑA DIAZ*

EL MÚSCULO constituye más de las dos quintas partes del peso total cuerpo humano, y más de la mitad del peso de los tejidos blandos; acompañado esto de la gran actividad metabólica que lo caracteriza, es fácil comprender la razón por la cual ha sido objeto de tan numerosos estudios tanto en su funcionamiento normal, como en sus alteraciones patológicas. Uno de los problemas fundamentales en la investigación del funcionamiento tanto normal como patológico del músculo, lo constituye la falta de métodos adecuados para realizarla, ésto se acentúa principalmente en el estudio de la contracción muscular; existen toda una serie de hallazgos, que de una manera lógica se han ido agrupando hasta llegar a constituir una teoría aparentemente cercana a la verdad, mediante la cual se pretende explicar la transmisión neuromuscular y la contracción del músculo. El terreno de la investigación de las alteraciones metabólicas musculares en distintos padecimientos, es obviamente más difícil aún, si se comprende que no se cuenta siquiera con una base firme y cierta en relación al funcionamiento normal.

Por lo que respecta a la transmisión neuromuscular, y con base en todas las investigaciones realizadas al respecto, se ha integrado una teoría que en sus rasgos más generales establece que el impulso nervioso que viaja por la fibra nerviosa motora, al llegar a su terminación estimula la liberación de un factor químico: la acetilcolina, la cual a su vez reacciona en la placa neuromuscular con un receptor de naturaleza desconocida, dando esto como resultado final una despolarización brusca y localizada, que al alcanzar cierto nivel crítico se generaliza a toda la membrana de la fibra muscular, quedando de esta manera transfor-

* Departamento de Bioquímica. Facultad de Medicina. Ciudad Universitaria. México, D. F.

mado el impulso nervioso motor en una alteración de la fibra muscular que puede explicar la iniciación de la serie de reacciones que darán finalmente la contracción muscular.

Los estudios relativos a la contracción muscular se iniciaron con el hallazgo de Engelhardt en 1940 consistente en la reacción de fibras obtenidas de un extracto muscular crudo con el trifosfato de adenosina (ATP); observaciones posteriores hicieron ver que a esta reacción de la actomiosina con el ATP acompañaba un acortamiento de estas fibras. Estudios posteriores, realizados por un gran número de investigadores han llevado el conocimiento de este problema hasta encontrar que en el músculo la actina y la miosina se encuentran en forma de fibras alternadas, capaces de reaccionar entre sí y con el ATP, dando como resultado el acortamiento de la fibra.¹ Para redondear esta hipótesis, se ha estudiado el efecto de los electrolitos sobre la interacción de estos tres compuestos, y se encuentra que el sistema es activado por el K y el Mg, e inhibido por el Calcio. Con base en estos conocimientos, se piensa que la depolarización del potencial de reposo presente en la fibra muscular se debe a un recambio de electrolitos, en el cual juega papel fundamental el potasio, y que es esta alteración momentánea la responsable de la interacción entre la actina y la miosina para contraerse, teniendo como fuente de energía el ATP resultante de los procesos de oxidación de la fibra muscular. La cantidad de ATP presente en la fibra muscular en un momento dado es suficiente para proporcionar toda la energía necesaria, existe un sistema de regeneración de este compuesto a partir de difosfato de adenosina y fosfocreatina para producir ATP y creatina.

Trataremos en este breve análisis de las alteraciones metabólicas de los padecimientos musculares: la atrofia muscular, las miotonías, las distrofias, algunas alteraciones consecutivas a padecimientos endócrinos, y finalmente un problema íntimamente ligado con el tema que nos ocupa, localizado a nivel de la transmisión neuromuscular: la miastenia gravis.

ATROFIA MUSCULAR.

Pocos problemas tan interesantes existen en la fisiología como el de la relación trófica tan estrecha que existe entre el músculo estriado y su fibra nerviosa motora; al grado que si es dejada a su propio destino, la atrofia consecutiva a la denervación, puede en el transcurso del tiempo dar por resultado la desaparición virtual del músculo. Esta atro-

fia se acompaña en un principio de contracciones aisladas y espontáneas de las fibras sobrevivientes, fibrilación, y una exquisita sensibilidad a los mediadores químicos de la transmisión neuromuscular, principalmente la acetilcolina.² El mismo resultado de la pérdida de la masa muscular puede obtenerse por diferentes métodos, a saber: desuso, inmovilización, inanición, isquemia, tenotomía o inyección local de toxina tetánica. Cualquiera que sea el método utilizado para producir la atrofia muscular, es posible observar que a través del tiempo, la pérdida de la masa muscular sigue una curva de tipo logarítmico semejante a las que describen un gran número de procesos biológicos. Se ha observado que la atrofia en ocasiones parece no existir, principalmente en un principio; sin embargo, esto se debe a retención de agua por el músculo, lo cual da la falsa impresión de que la atrofia no existe.

Por lo que se refiere a los factores que afectan la evolución de la atrofia, se ha visto que un factor parcialmente efectivo para retardarla, lo constituye la estimulación eléctrica del músculo afectado. Igualmente, en pacientes o animales en crecimiento, no se observa realmente disminución de la masa muscular, sino un retardo en el aumento normal de la misma. Pensando en el hecho de que el músculo atrofico consume una mayor cantidad de oxígeno que el normal se han utilizado compuestos con este mismo efecto, como la tiroxina, encontrando que tiene un ligero efecto para acelerar la atrofia. Los compuestos de acción contraria como la tiourca, tienen el efecto contrario, pero también en grado ligero.³

Existe un número considerable de datos acerca de las alteraciones tanto metabólicas como de composición del músculo atrofico, sin embargo, es difícil decir en la actualidad cuál es la alteración primaria. Baldwin y col.⁴ y Fischer⁵ estudiaron las alteraciones electrolíticas consecutivas a la atrofia, encontrando ligeras alteraciones que sólo muy parcialmente podrían explicar los trastornos observados. El mismo autor señala una serie de alteraciones en las propiedades físicoquímicas de las proteínas contráctiles musculares, que son difíciles de valorar desde el punto de vista cuantitativo, pero que desde el cualitativo parecen señalar que existe una disminución marcada en la capacidad de contracción de las proteínas aisladas de músculos atroficos. Se han hecho determinaciones de la cantidad de glucógeno en músculos denervados, y existe acuerdo general en que éste disminuye a partir de las 48 horas, y alcanza su máximo en dos semanas, llegando a tener niveles por encima de lo normal aproximadamente en 4 semanas; es interesante men-

cionar que esta caída en el contenido del glucógeno muscular puede disminuirse por medio de estimulación eléctrica del músculo denervado. Pensando en una probable alteración enzimática como factor primario, Humoller y col.⁶ estudiaron seis diferentes enzimas en atrofas musculares, sin haber podido sacar nada en claro, ya que es muy posible que los aumentos observados en la actividad enzimática puedan deberse a liberación de las fibras musculares al destruirse. Un somero análisis de los datos señalados, permite ver que el problema sigue en pie, y que no es posible hasta la fecha pensar siquiera en alguna conclusión con los datos que se han reportado, y mucho menos pensar en localizar el sitio primario alterado en las atrofas musculares.

MIOTONÍAS.

La miotonía es un signo físico caracterizado por un retardo en la velocidad de relajación muscular. Las técnicas electrofisiológicas revelan que se trata de una respuesta repetida del músculo a un sólo estímulo o una andanada de impulsos de la fibra nerviosa motora; una prueba de que no se trata de un trastorno en la placa mioneural es que el trastorno no es influido por la acción del curare. Dos padecimientos distintos presentan este tipo de anormalidad, la miotonía congénita, y la distrofia miotónica, además se ha descrito un trastorno experimental caracterizado por miotonía producido por el 2-4-diclorofenoxiacetato.⁷ Existe una diferencia fundamental entre la miotonía congénita y la distrofia miotónica; esta última se acompaña de pérdida de la masa muscular, y alteraciones de diversa naturaleza. El trabajo realizado en torno de la miotonía congénita es escaso, dada la benignidad del padecimiento. Por lo que se refiere a la distrofia miotónica, se ha encontrado que a pesar de la gran pérdida de la masa muscular, la cantidad de creatina excretada es pequeña o nula, y los niveles de creatina en suero son normales o están ligeramente aumentados; de esta manera, Zierler y col.⁸ piensan que existe algún trastorno en la síntesis de este compuesto. Este dato no puede valorarse correctamente, ya que puede ser sólo un representante de un trastorno en la síntesis de compuestos nitrogenados.

DISTROFIAS MUSCULARES.

Dentro de este grupo de padecimientos podemos considerar dos grupos fundamentales, las distrofas producidas experimentalmente y las distrofas musculares progresivas observadas en la clínica.

Existen dos tipos fundamentales de distrofias producidas experimentalmente, la producida por acción de los esteroides suprarrenales, y la producida por deficiencia de vitamina E.⁹ El mecanismo de producción de las primeras, aunque menos estudiado como tal, podemos considerarlo determinado por la acción catabólica de los corticoides sobre las proteínas; si pensamos que estas hormonas, sobre todo las del tipo glucocorticoide, producen un balance negativo de nitrógeno, por lo que se refiere a su vez, al mecanismo mediante el cual estas hormonas producen su efecto catabólico, sería difícil enumerar todos los trabajos realizados al respecto; para llegar a la conclusión de que aún no se conoce el sitio primario de su acción. Por lo que se refiere al mecanismo por el cual se producen las distrofias musculares observadas experimentalmente con dietas deficientes en vitamina E, el problema es aún más grave, ya que ni siquiera se conoce cuál sea el papel de esta en los seres humanos. De los estudios realizados al respecto, sin embargo, resaltan los hallazgos de un mayor consumo de oxígeno por los músculos de esta manera distróficos, y el aumento encontrado en la actividad de ribonucleasa y recambio de ácidos nucleicos en conejos deficientes en vitamina E por Dinning.¹⁰

Las distrofias musculares progresivas, son trastornos generalmente hereditarios del músculo esquelético. Se han hecho un gran número de intentos de clasificación de acuerdo con la topografía y/o la evolución clínica del padecimiento, sin que se haya podido a la fecha llegar a un acuerdo, encontrándose con frecuencia casos nuevos que no corresponden a ninguno de los grupos descritos. Hoagland y col.¹¹ y Tyler y Perkoff,¹² han hecho una crítica al papel preponderante que se quiso adscribir a algunos factores hormonales o dependientes del sistema nervioso autónomo.

Es difícil la interpretación de los estudios metabólicos realizados en pacientes con distrofias musculares, tanto por la diversidad de modalidades clínicas de la enfermedad, como por el gran número de alteraciones concomitantes que es frecuente observar en estos pacientes. Un ejemplo de este problema lo constituye la disminución en el metabolismo basal que se pretendía encontrar en estos casos, sin tomar en cuenta que la sola disminución de la masa muscular podría explicarla, tal y como lo señalan Shank y cols.¹³ El mismo obstáculo se encuentra en la interpretación de las curvas de tolerancia a la glucosa realizadas en estos pacientes; lo mismo se encontraba hipoglicemia que un aplanamiento de la curva. Esto también es difícil de correlacionar, aunque se

ha pensado que la menor cantidad de músculo en estos casos puede ser incapaz de tomar la cantidad de glucosa administrada, además del edema de la mucosa intestinal observado en algunos casos por Bevans.¹⁴

Los estudios metabólicos llevados a cabo en pacientes de este tipo, revelan un balance negativo de Nitrógeno, Potasio y Fósforo. Si tomamos en consideración que el aumento en la excreción de estos elementos es clásicamente un índice de destrucción celular, podemos decir que es más lógico suponer esta alteración como resultado de la enfermedad que como su causa, ya que además es lo que se encuentra en cualquier caso en que exista pérdida de material celular.

Se encuentra en la distrofia muscular un aumento en la excreción urinaria de creatina, que se acompaña de niveles sanguíneos altos también.

El hallazgo de Sibley y Lehninger¹⁵ de un aumento de aldolasa en suero de pacientes con distrofia muscular, puede perfectamente ser explicado si se recuerda que el músculo es sumamente rico en esta enzima; su destrucción libera el contenido de la fibra muscular a la circulación; además, un aumento en la actividad de la aldolasa no explicaría metabólicamente la distrofia. También se encuentra un aumento en la excreción urinaria de aminoácidos (Ames y Risley).¹⁶ Minot y cols.¹⁷ reportaron un aumento en la excreción urinaria de ribosa, este hallazgo fue simplemente explicado como consecuencia de la liberación de ácidos nucleicos resultantes de la destrucción muscular, sin embargo, estudios posteriores realizados por Drew,¹⁸ ponen en duda que esta pentosa sea realmente ribosa.

La interpretación de los resultados obtenidos en los estudios en el mismo músculo distrófico, tropieza con la dificultad de que no hay un índice adecuado del material biológicamente activo para referir a él los datos, ya que existe en ocasiones aumento en la cantidad de agua y grasa, o bien la destrucción del material muscular no se realiza de igual forma en la fibra muscular misma, que en el tejido conjuntivo que la rodea. Dreyfus y cols.¹⁹ usando como base de referencia el nitrógeno muscular no procedente del tejido conjuntivo, han demostrado una disminución real en el contenido de fosforilasa y aldolasa muscular. Estos datos, en unión de los descritos de aumento de la actividad de la aldolasa sérica se interpretan como consecuencia de la alteración en la permeabilidad de la fibra muscular dañada, que da como resultado una salida de las enzimas al exterior.

Nevin, desde 1954, realizó estudios de la concentración de fosfocreatina y ATP en músculos en reposo, y después de ser sometidos a estimulación farádica, encontrando en primer lugar una disminución en estos compuestos en el músculo distrófico en reposo, y en segundo, una menor producción de fosfato inorgánico después de la estimulación eléctrica. El mismo autor, dos años más tarde encontró que estos hallazgos no eran específicos de la distrofia muscular. Hoagland y cols.¹¹ realizaron experimentos encaminados a investigar el papel que la síntesis de creatina pudiera tener en la distrofia muscular, administrando precursores, habiendo llegado a la conclusión de que no existía alteración en este sistema: Benedict y cols.²⁰ utilizando sustancias marcadas con radioisótopos, llegaron a la misma conclusión.

ALTERACIONES CONSECUTIVAS A TRASTORNOS ENDÓCRINOS.

Los trastornos observados en los músculos como consecuencia de algunas alteraciones endócrinas, pueden en algunos casos explicarse por la acción de la hormona en cuestión, sin embargo, en algunos casos, la explicación no puede darse en lo absoluto.

En la acromegalia, es frecuente observar debilidad muscular como parte integrante del cuadro clínico; en la mayoría de los casos esta puede explicarse como consecuencia de las alteraciones articulares que se observan, pero existen casos en que no es posible demostrar una alteración articular responsable de este síntoma, sin que exista siquiera la más remota idea del mecanismo. En los estudios realizados en estos pacientes por Cumings,¹² se encontró aumento en los niveles séricos de creatina y creatinuria. Se piensa que existe en esta enfermedad un aumento en la síntesis de creatina. Desde luego que este hecho no explica de ninguna manera la manifestación observada.

Es un hecho bien conocido que la administración de hormona tiroidea o el hipertiroidismo producen una disminución marcada en la masa muscular. Sin embargo, en los animales de experimentación y en los hipertiroides jóvenes, es posible demostrar aumento en los niveles séricos de creatina y creatinuria con reabsorción tubular renal normal, en pacientes hipertiroides viejos se encuentran niveles normales de creatina en suero y ausencia de creatinuria, a pesar de la gran pérdida de la masa muscular, hecho que se interpreta como un trastorno en la síntesis de esta substancia.

La debilidad muscular observada en los casos tanto clínicos como experimentales de diabetes mellitus, aunque no a priori, pudiera tener

como explicación la alteración existente en la utilización de la glucosa por el músculo; esto traería como consecuencia inmediata una disminución lógica en la producción de energía en forma de compuestos con fosfatos de alta energía, fuente principal de ella para la contracción muscular, con la alteración consecuente en la misma.

La debilidad y disminución de la masa muscular observadas en la insuficiencia suprarrenal, constituye un problema en verdad difícil de explicar, dado el gran número de alteraciones que se encuentran en la enfermedad, sin embargo, y de una manera incierta y vaga, se aduce que la responsabilidad principal por lo que a trastorno muscular se refiere, recae sobre los profundos cambios experimentados por el organismo en relación con el equilibrio hidroelectrolítico, tomando en cuenta el papel tan importante que se les ha considerado a los electrolitos en la contracción muscular.

El trastorno semejante observado en el caso contrario, es decir, en el hiperfuncionamiento de las cápsulas suprarrenales o la administración de corticoides, parece tener una explicación más lógica, de la cual ya hablamos, y que tendría como base la acción catabólica de estas hormonas. Redondearía la hipótesis la acción que en mayor o menor grado tienen estas hormonas sobre el agua y los electrolitos, alterando el medio interno de modo que se perderían las condiciones normales necesarias para la producción del metabolismo normal del músculo.

Un caso semejante, aunque en sentido opuesto se tendría en el caso de la acción de los andrógenos. Aunque no se conoce el mecanismo, es un hecho bien conocido que estas hormonas tienen como papel principal una acción anabólica sobre las proteínas, de tal manera que se puede explicar de manera superficial e incompleta el que los andrógenos aumenten la masa muscular.

MIASTENIA GRAVIS

Es este un padecimiento que a pesar de ser poco frecuente, debido al gran número de estudios a que ha dado lugar, y al hecho de ser en un gran número de casos de consecuencias fatales, es necesario tratar, pensando también en la estrecha relación que guarda con el músculo.

La primera idea que se tuvo acerca de esta enfermedad, fue al observar la semejanza entre sus manifestaciones, y las encontradas al bloquear con curare la transmisión en la placa neuromuscular, y el efecto benéfico sobre el padecimiento de algunas drogas de acción anticolinesterásica. Toda una serie de estudios demostraron más adelante de

manera unánime que el trastorno fundamental se encontraba a nivel de la placa mioncural sin ningún género de duda.

En un principio, y ya demostrado que la alteración fundamental se encontraba a nivel de la placa neuromuscular, y que era corregida por la administración tanto de drogas antagonistas de la colinesterasa, como activadoras de la acetilcolina, se enfocó el problema hacia averiguar si el trastorno se derivaba de una disminución en la liberación, o un aumento en la destrucción de la acetilcolina, habiéndose obtenido resultados que no arrojaban ninguna luz definitiva sobre el problema. Churchill-Davidson y Richardson,²² encontraron que los músculos afectados en el sujeto miasténico eran especialmente sensibles a la acción bloqueadora del decametonio, observando una notable resistencia a este fármaco los músculos no afectados, llegando a la conclusión de que la disposición topográfica de las alteraciones se debía a alteraciones de la placa neuromuscular no generalizada. Grob y cols.²³ descubrieron hace pocos años que la inyección de acetilcolina, en contra de lo que era de esperarse, producía un aumento de las manifestaciones del sujeto miasténico, que también era susceptible de ser tratado con las drogas empleadas para su tratamiento. Pensando que la respuesta al problema pudiese ser una acción bloqueadora producida por los productos de la hidrólisis de la acetilcolina, estos autores inyectaron colina, obteniendo los resultados esperados. De esta manera se acepta en la actualidad que el trastorno se debe tal y como lo describieron estos investigadores, a una acción bloqueadora de los productos de hidrólisis de la acetilcolina, quizá la colina o algún derivado de ella.

Finalmente queda en este padecimiento como punto a resolver, el papel que el timo pueda desempeñar en su producción, ya que Castleman y Norris,²⁴ reportan la existencia de centros germinales o neoplásicos en el timo de estos pacientes casi de manera constante. Por lo que se refiere a la acción de la excisión quirúrgica de este órgano en la miastenia gravis, es difícil valorar los resultados, dadas las grandes diferencias que de por sí presenta en su evolución la enfermedad.

REFERENCIAS

1. Huxley, H. E.: *Endeavour* 15: 177, 1956.
2. Cannon, W. B. y Rosenblueth, A.: *The supersensitivity of denervated structures*. Macmillan Co., Nueva York, 1949.
3. Huf, E. G. y Fischer, E.: *Amer. J. Physiol.* 159: 6, 1949.
4. Baldwin, D. Robinson P. K. Zierler K. L. y Lilienthal, J. L. Jr.: *Clin. Invest.* 31: 850, 1952.

5. Fisher, E. y Ramsey, V. W.: Amer. J. Physiol. 145: 571, 1946.
6. Humoller, F. L., Griswold, B. y McIntyre, A. R.: Am. J. Physiol. 164: 742, 1951.
7. Eyzaguirre, C., Folk, B. P., Zierler, K. L. y Lilienthal, J. L. Jr.: Am. J. Physiol. 155: 69, 1948.
8. Zierler, K. L., Folk, B. P., Eyzaguirre, C., Jarcho, L. W., Grob, D. y Lilienthal, J. L. Jr.: Ann N. Y. Acad. Sci. 52: 180, 1949.
9. Pappenheimer, A. M.: *On certain aspects of vitamin E deficiency*. Charles C. Thomas, Springfield, Ill. 1948.
10. Dinning, J. S.: J. Biol. Chem. 212: 735, 1955.
11. Hoagland, C. L., Gilder, H. y Shank, R. E.: J. Exp. Med. 81: 423, 1945.
12. Tyler, F. H. y Perkoff, G. T.: Arch. Intern. Med. 88: 175, 1951.
13. Shank, R. E., Gilder, H., y Hoagland, C. L.: Arch. Neurol. Psychiat. 52: 431, 1944.
14. Bevans, M.: Arch. Pathol. 40: 225, 1945.
15. Sibley, J. A. y Lehninger, A.: J. Nat. Cancer Inst. 9: 303, 1949.
16. Ames, S. R. y Riesley, H. A.: Proc. Soc. Exp. Biol. N. Y. 68: 131, 1948.
17. Minot, A. S., Frank, H. y Dziewiatkowski, D.: Arch. Biochem. 20: 394, 1949.
18. Drew, A. L.: Am. J. Phys. Med. 35: 309, 1955.
19. Dreyfus, J. C., Shapiro, G. y Shapiro, F.: J. Clin. Invest. 33: 794, 1954.
20. Benedict, J. D., Kalinsky, H. J., Scarrone, L. A., Wertheim, A. R. y Stetten, D. Jr.: J. Clin. Invest. 34: 141, 1955.
21. Cumings, J. N. Brain 76: 299, 1953.
22. Churchill-Davidson H. C. y Richardson, A. T.: J. Physiol. 122: 252, 1953.
23. Grob, D. Johns R. J. Harvey, A. M.: Am. J. Med. 19: 684, 1955.
24. Castleman, B. y Norris, C. H.: Medicine 28: 27, 1949.