

Capítulo 12 parte 1/4

12.1 EL MUSCULO, UN TEJIDO EXCITABLE MUY ESPECIAL

Al hablar de **contracciones** lo más fácil es asociarlas a **músculos** y a la contracción del músculo esquelético. Sin embargo es también un músculo el cardíaco o el que rodea las vísceras huecas, el intestino, por ejemplo. Para ver las diferencias lo primero que hay que pensar es en la función que cumple cada uno. Un **músculo esquelético** puede levantar un peso y sostenerlo y, con una estimulación adecuada, lograr, con una contracción en masa, la máxima fuerza, manteniendo su función. Una contracción en masa es impensable en el músculo cardíaco cuya función es impulsar la sangre. Debe contraerse siguiendo el orden determinado por el haz de His. El caso del intestino una de sus funciones es impulsar el contenido intestinal hacia el recto y las contracciones serán progresivas. Pese a sus diferencias, estos tres músculos tienen algo en común: **las proteínas contráctiles y que son tejidos excitables** (generan potenciales de acción)

No se puede hablar del músculo de una ameba, pero si mantiene su forma o emite pseudópodos es por que tiene proteínas contráctiles que movilizan los microfilamentos que mueven la membrana celular. Las cilias serían otro ejemplo de la intervención de proteínas contráctiles, pero no todos los movimientos están asociados a las proteínas contráctiles. Así el movimiento del girasol es un fototropismo y es debido que una parte del tallo aumenta su longitud más que otro. En el caso de las plantas carnívoras, una bomba osmótica haría que parte de la flor se desplace sobre otra, atrapando al insecto.

El estudio de los músculos plantea un problema de las definiciones de **trabajo, fuerza, tensión y presión**. En física **Trabajo o energía** es:

$$\text{Trabajo} = \text{fuerza} \cdot \text{espacio}$$

¿Un brazo que sostiene un peso y lo mantiene en una posición fija (contracción isométrica) no hace un trabajo y gasta una energía? Por supuesto que sí. Estirado inicialmente al máximo el tendón, contraído el bíceps, este seguirá haciendo un trabajo y gastando energía pero calórica.

INDICE. Parte 1	Página
12.1 EL MUSCULO, UN TEJIDO EXCITABLE MUY ESPECIAL	1
Músculo esquelético	2
- Organización	2
- Las unidades motoras	2
- La preparación ciático- gastrocnemio	4
12.2 MODO DE FUNCIONAMIENTO DEL MUSCULO ESQUELETICO	5
a) Curva contracción-relajación	5
b) Secuencia de eventos	5
c) Relación fuerza-lomgitud	6
d) Reclutamiento	6
e) Sumación	7
f) Contracción tetánica	9
g) Fuerza muscular y fatiga	10
12.3 LA UNION NUROMUSCULAR. UNA SINAPSIS COLINERGICA	11
- Características del PA en el músculo esquelético	12



Músculos de brazo y cuello - Leonardo Da Vinci

Ahora habrá que diferenciar **presión** de **tensión** y **fuerza** de **tensión**. Sabemos que **presión** es

$$\text{Presión} = \text{fuerza} \cdot \text{superficie}^{-2}$$

Y lo que genera la contracción de los ventrículos es una presión, la **presión arterial**.

El término **tensión** es algo un poco más complejo. Así, de la **tensión superficial** se deriva la Ley de Laplace (ver Cap. 9) y se aplica en vaso sanguíneo cuando hay un equilibrio entre la tensión de la pared del vaso y la presión arterial, de modo que radio **r** se mantenga constante. Así, si a la Ley de Laplace se la escribe como:

$$t = P \cdot r$$

$$\text{Y si Tensión } t = \text{dina} \cdot \text{cm}^{-1} \text{ y } P = \text{dina} \cdot \text{cm}^{-2}$$

$$\text{dina} \cdot \text{cm}^{-1} = \text{dina} \cdot \text{cm}^{-2} \cdot \text{cm}$$

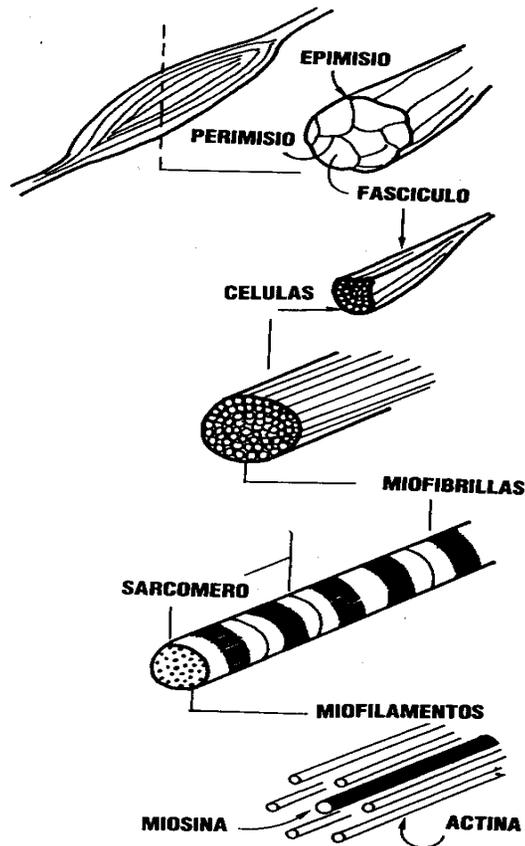
Simplemente se dirá que la tensión es una fuerza que se ejerce sin que se modifique la longitud. Al sostener un peso a una altura constante, el músculo está en tensión. Es frecuente hablar de *tensión emocional* y otros conceptos semejantes que no tienen, obviamente, unidades físicas. Es habitual en la jerga médica hablar de tensión arterial al tomar la presión con un esfigmomanómetro. Como es método indirecto basado en los ruidos de Korotkoff que se quiere relacionar con la presión arterial medida con un catéter intrarterial, sería más correcto hablar de Presión Arterial Sistólica y Presión Arterial Diástolica (PAS y PAD).

Músculo esquelético: su nombre deriva de estar insertado a estructuras óseas. Otra propiedad es que se estimula y se contrae por impulsos (potenciales de acción) que le llegan a través de terminales nerviosas y las sinapsis (unión neuromuscular y el neurotransmisor). Esta compuesto por **miositos** (células excitables), organizados de modo de formar **fascículos** y cada fascículo debe recibir su terminal nerviosa.

Organización. El músculo esquelético es el tejido de mayor **masa** que tiene el hombre ya que representa el 40% del peso

corporal. En un hombre de 70 kg hay 28 kg de músculo esquelético y de sus 42 litros de agua corporal, 22 litros, aproximadamente, están en sus músculos. El tejido muscular contiene más del 80% de todo el K⁺ intracelular del cuerpo, mientras el plasma solo tiene el 5% del K⁺ corporal. Bastaría que el 0,5% de todo el K⁺ muscular pasara al plasma para que la concentración plasmática de K⁺ subiera de 4,5 mEq/L a 9 mEq/L, una condición difícilmente compatible con la vida.

Un músculo esquelético no es una masa amorfa de células sino que tiene una organización (Fig. 12.1): 1) Todo el músculo está rodeado por una cubierta fibrosa llamada **epimisio**; 2) Del epimisio nacen tabiques (**perimisio**) que dividen al músculo en **fascículos**. 3) Cada fascículo está formado por un cierto número de **células o fibras musculares**; 4) Las fibras o células musculares son largas (1 a 40 mm o más) y cilíndricas (10 a 100 µm de diámetro). Cada célula es multinucleada, tiene su membrana, el **sarcolema** y, en su interior, el **sarcoplasma**, se encuentran las **miofibrillas**. Las miofibrillas contienen, a su vez, a los **miófilamentos**, compuestos por **filamentos gruesos (miosina)** y **delgados (actina)**. El músculo se insertará en la estructura ósea por medio de tendones que son estructuras elásticas no excitables



Las unidades motoras. Las fibras nerviosas que activan las contracción de los músculos esqueléticos son mielínicas, pero pierden su vaina y se dividen dando finas ramas amielínicas en las proximidades de la célula que inervan. Las ramas amielínicas entran en contacto con el sarcolema de [as fibras musculares a través de una estructura especializada, la **placa terminal**.

Cada célula muscular tiene su placa terminal y su sinapsis, pero eso no quiere decir que a cada célula muscular le corresponda una neurona motora. Se llama **unidad motora** al conjunto formado por **una** motoneurona y todas las células musculares que ella inerva.

Para hacer un movimiento fino, preciso, como el de los ojos, se necesita que una neurona controle a pocas fibras musculares. Allí la unidad motora tendrá una relación 1:3 entre neurona y fibras. Por el contrario, para algo tan grosero como mantener la postura, los músculos reciben inervación a través de unidades motoras con relaciones 1:100 o mayores. Lo que el hombre no tiene es inervación cruzada de sus fibras musculares: dos neuronas diferentes no hacen sinapsis en una misma célula muscular.

Fig. 12.1 ORGANIZACIÓN DEL MUSCULO ESQUELETICO

Un músculo esquelético típico, como el bíceps, por ejemplo, tiene dos puntos óseos unidos por una articulación. Sin embargo, hay músculos, como el bucinador, que tiene una sola inserción ósea mientras que la otra se encuentra en la piel de la cara. También hay otros, como el esfínter externo del ano, que rodean una víscera hueca, como lo hacen los músculos lisos. A todos se los llama esqueléticos porque la estructura y la respuesta de estos músculos es similar.

Si lo que se mueve es una **palanca** ósea, esta puede ser, como todas las palancas en Física, de 1^o, 2do. o 3er. género de acuerdo a la ubicación del punto de apoyo o fulcro (Fig. 12.2). En todas estas palancas habrá una **fuerza, (P)** la que hace el músculo, y una **carga o resistencia (R)**, la que se opone a la fuerza. Si la carga es superior a la fuerza que puede desarrollar el músculo no habrá desplazamiento del brazo de la palanca y el músculo se contrae sin que, aparentemente, cambie de longitud. Será una **contracción isométrica** (igual medida o longitud). Como ya vimos que Trabajo = fuerza . espacio, en una contracción isométrica no se realiza trabajo externo.

Por el contrario, si la palanca se mueve es porque la fuerza es superior a la carga y el músculo se acorta durante la contracción.

Si durante toda la contracción la fuerza desarrollada es la misma se hablará de una **contracción isotónica** (igual fuerza). Es difícil encontrar una contracción isotónica pura ya que se necesitaría que la carga fuese nula. Imaginemos que la palanca 12.2 c) es el movimiento del brazo y el antebrazo y que el antebrazo se mueve, sin ninguna carga en la mano ¿es un movimiento totalmente isotónico?

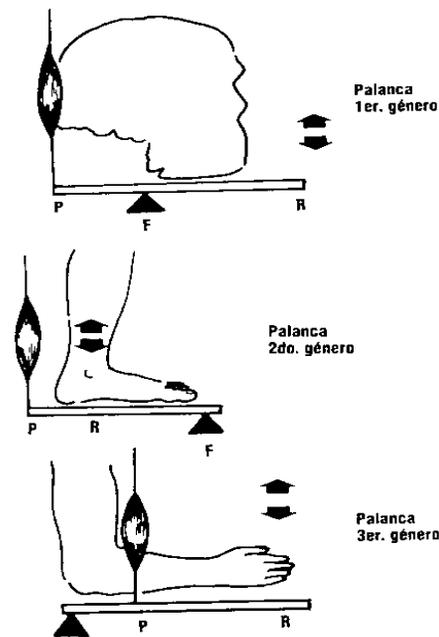


Fig. 12.2 LOS MUSCULOS ESQUELETICOS PUEDEN ACCIONAR PALANCA QUE SE CLASIFICAN DE ACUERDO A LA UBICACION DEL PUNTO DE APOYO

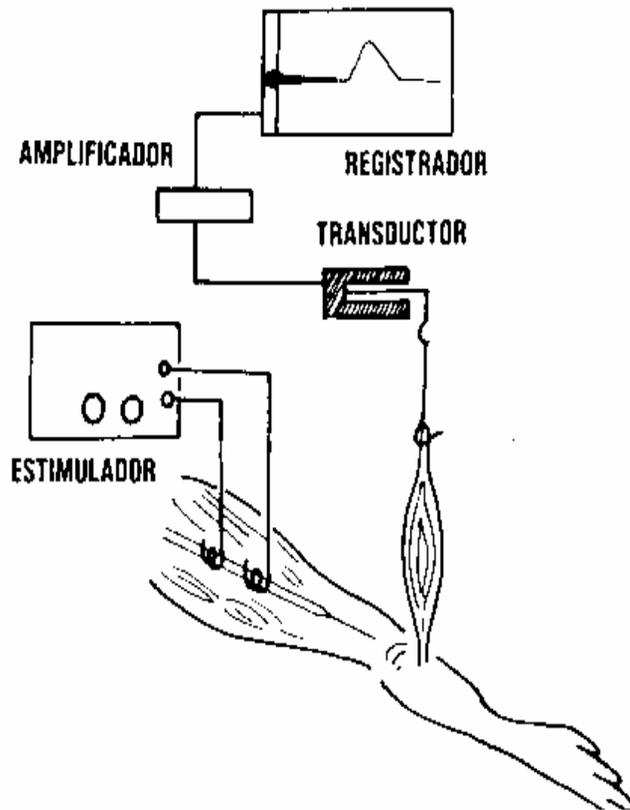


FIG. 12. 3 PREPARACION CIATICO-GASTROCNEMIO PARA EL REGISTRO DE LA CONTRACCION MUSCULAR EN UN SAPO

No, ya que el antebrazo tiene un peso. Sea que la contracción sea isotónica o isométrica, lo importante es que siempre podremos regular la fuerza ejercida y eso se hará, como veremos, través de tres procesos básicos: **sacudida simple, reclutamiento y sumación**. Estudiar estos fenómenos *in vivo* en el hombre es algo complicado, por lo que usaremos, para describirlos, algo clásico en fisiología muscular, la preparación ciático-gastrocnemio del sapo.

- **Los hechos experimentales. La preparación ciático - gastrocnemio de sapo.**

Diseño experimental: Para estudiar una **contracción isométrica** en esta preparación debemos contar con un estimulador y un sistema de registro, algo que ya conocemos de los capítulos anteriores. Debemos tener también un **transductor**. Este es un dispositivo eléctrico (Ver la Nota Aparte: COMO FUNCIONA UN TRANSDUCTOR "STRAIN-GAUGE") que transduce, transforma una forma de energía en otra, en este caso fuerza, en señal eléctrica. Esta es amplificada y llevada al registrador. Con el sapo descerebrado y desmedulado (o mejor anestesiado) se disecciona el nervio ciático y se libera el tendón del gastrocnemio. Alrededor del ciático se colocan electrodos y el tendón se ata al transductor con un hilo fuerte (Fig. 12.3) Enviando a través del estimulador pulsos cuadrados de voltaje y duración adecuados se podrá ver en el registrador la contracción muscular

12. 2 MODO DE FUNCIONAMIENTO DEL MUSCULO ESQUELETICO

a) **Análisis de la curva contracción-relajación:** Dándole al músculo una longitud inicial apropiada (ver luego) es posible observar una curva como la que muestra la Fig. 12.4a):

1) la fuerza desarrollada alcanza su máximo unos 50 a 75 ms después de comenzada la contracción; 2) pasado el máximo de fuerza, esta disminuye progresivamente hasta volver a la línea de base en otros 100-150 ms. A este sistema de registro de la fuerza desarrollada por el músculo le podemos agregar un osciloscopio, el sistema de registro de los PA. Para ello colocamos electrodos en el nervio ciatico y en el mismo músculo, como vimos en el Cap. 11, y así podemos obtener lo que muestra la Fig. 12.4b).

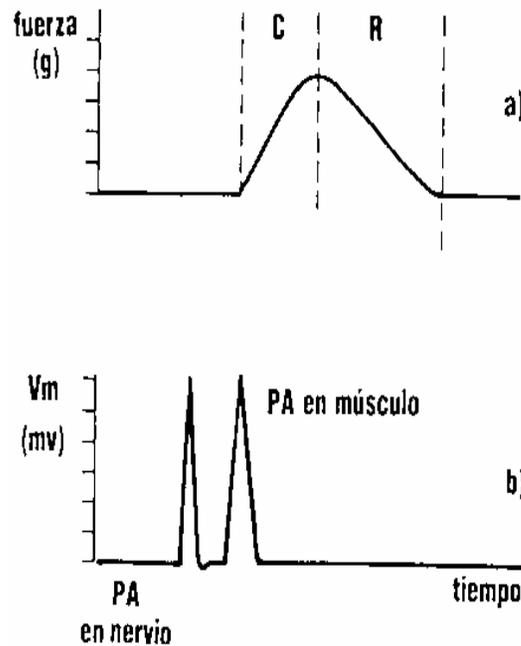
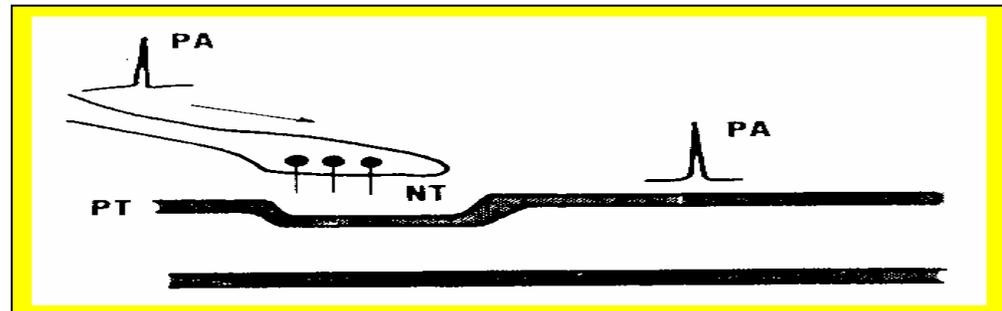


FIG. 12.4 a) CURVA DE CONTRACCION (C) Y RELAJACION (R) EN EL MUSCULO; b) PA EN EL NERVO Y EN EL MUSCULO. NOTESE QUE AMBOS SON DE CORTA DURACION Y QUE PRECEDEN A LA CONTRACCION

Obsérvese que: 3) el potencial de acción en el nervio ocurrió **antes** de que comenzara la contracción; 4) el PA en el músculo apareció antes del comienzo de la contracción y terminó cuando el músculo todavía no había alcanzado la máxima fuerza. Recuérdese que un PA de músculo esquelético, un fenómeno eléctrico, tiene una duración menor de 5 ms y que la contracción es un fenómeno mecánico que tiene una duración del orden de los 50 o más milisegundos.

b) **Secuencia de eventos necesaria para comenzar una contracción en un músculo esquelético.** Lo señalado en el párrafo anterior puede ser explicado del siguiente modo (ver abajo) 1) El estímulo produce una despolarización en el nervio que genera un PA; 2) Este PA viaja hacia la sinapsis (Placa Terminal - PT) con una velocidad de 30 a 100 m/s; 3) En la sinapsis se libera el NT (acetilcolina para el músculo esquelético) y hay un **retardo sináptico**, que es del orden de los 0,5 ms; 4) Aparece, en el músculo, otro PA; 5) Se inicia la contracción; 6) No habiendo más que **un** PA, a la fase de contracción sigue una fase de relajación. A esta contracción, relacionada con solo un PA y una sola contracción, se la llama **sacudida simple**.



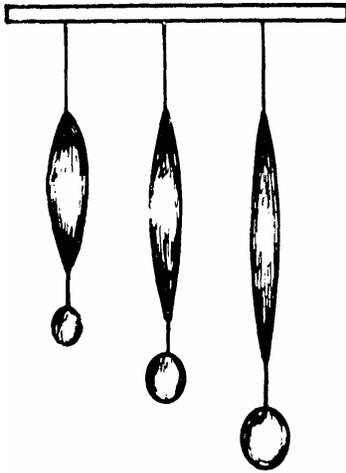


Fig. 12.6 UN MUSCULO PUEDE SER ESTIRADO PASIVAMENTE POR PESOS CRECIENTES. LA FUERZA QUE DESARROLLE EL MUSCULO EN LA CONTRACCION ESTARA EN RELACION CON ESTE ESTIRAMIENTO PASIVO

d) Relación fuerza-longitud. Un músculo no es un trozo de metal con una longitud fija, sino que es un material elástico que puede ser estirado, aplicando una carga en sus extremos. En la Fig. 12.6 se ve un músculo que alcanza tres longitudes diferentes gracias a tres cargas diferentes, aplicadas cuando el músculo está en reposo, sin recibir un estímulo y sin contraerse.

La pregunta sería: ¿la fuerza que puede desarrollar el músculo cuando se contraiga por efecto de un estímulo, será la misma en los tres casos? Como vimos en el Cap. 9 (Curva de Frank-Starling) el músculo desarrolla una fuerza **activa** que está en relación con el estiramiento pasivo. La grafica de la Fig. 12.7 tiene, en el eje X, la longitud del músculo y en el eje Y, la fuerza que desarrolla.

Se puede ver que desde L_1 hasta L_2 hay un incremento de la fuerza activa proporcional a la longitud alcanzada por el estiramiento pasivo, de L_2 a L_3 la fuerza es prácticamente la misma pese a continuar estirándose el músculo, de L_3 a L_4 la fuerza comienza a disminuir. ¿Cuál sería la longitud inicial **apropiada** a que se hizo referencia en el párrafo b)? Pues la que permitiría alcanzar el máximo de fuerza o, lo que es lo mismo, cualquier longitud entre L_2 y L_3 .

Un músculo esquelético de un ser vivo tiene una distancia entre sus inserciones tal que le permite desarrollar su máxima fuerza. Esta longitud, llamada longitud de reposo, se la suele abreviar como L_0 . Por lo tanto, en nuestra preparación de ciático-gastrocnemio de sapo será muy importante, al comenzar el experimento, realizar esta curva de fuerza-longitud y determinar con qué estiramiento debemos trabajar. Por supuesto que se puede trabajar con estiramientos entre L_1 y L_2 , pero los resultados serán menos reproducibles.

e) **Reclutamiento.** Un estímulo despolarizante aplicado al **nervio** es capaz, como vimos, de producir una sacudida simple. Para que esto ocurra, claro, el estímulo debe ser capaz de alcanzar el umbral y generar el PA.

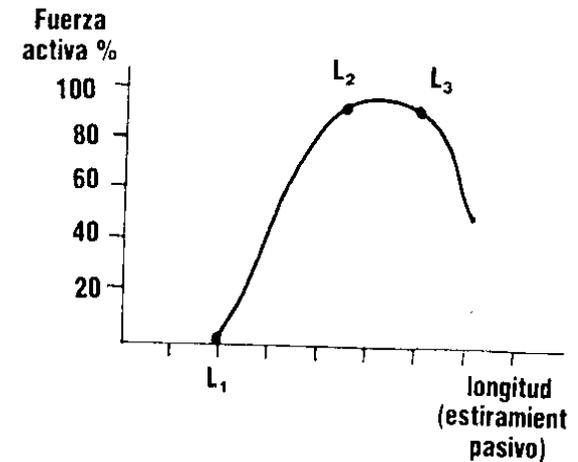


Fig. 12.7 RELACION ENTRE LA LONGITUD ALCANZADA POR ESTIRAMIENTO PASIVO Y LA FUERZA ACTIVA DE CONTRACCION

¿Y si aplicamos estímulos supraumbrales crecientes? Obtendremos contracciones musculares con una fuerza, hasta cierto límite, también creciente (Fig. 12.8). Esto es debido a que el estímulo fue aplicado a un nervio formado por cientos de axones que necesitan, cada uno, que le llegue una cantidad apropiada de cargas. Al aplicar estímulos de voltaje creciente se reclutan más axones, se libera NT en más uniones neuromusculares y más fibras musculares se contraen, haciéndose mas fuerza. ¿Por qué la relación voltaje del estímulo-fuerza de contracción tiene un límite, un máximo? Simplemente porque, a un determinado voltaje, todas las fibras musculares han sido activadas. Podemos ahora pasar fácilmente del sapo al hombre: una breve caricia y un golpe son formas de contracción muscular que se diferencian fundamentalmente en el número de **unidades motoras** que fueron activadas o reclutadas (Ver la Nota Aparte: LA LEY DEL TODO O NADA APLICADA AL MUSCULO ESQUELETICO).

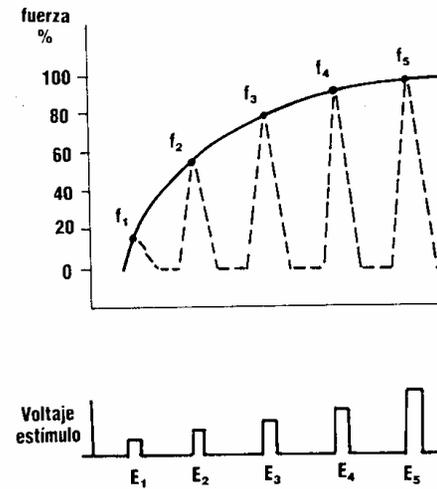


Fig.12.8 RECLUTAMIENTO. AL AUMENTAR EL VOLTAGE DEL ESTIMULO SE OBTIENE UNA FUERZA MAYOR YA QUE ESTIUMULAN MAYOR NUMERO DE FIBRAS MUSCULARES

f) Sumación. Volvamos un momento a la Fig. 12.5, la que muestra la curva contracción-relajación. Esta fue una sacudida simple, producto de un único pulso estimulador. Ahora, a través de una de las funciones de nuestro estimulador, enviemos dos pulsos cuadrados seguidos. Como vimos en el Cap. 11, a esos pulsos se los conoce como **pulsos gemelos** (*twin pulses* en ingles) y al tiempo que media entre dos pulsos de este tipo, como **retraso** (*delay* en ingles). En la Fig. 12.8 hay cuatro situaciones diferentes. En 12.8a) se enviaron dos pulsos gemelos separados por 250 ms: se obtiene dos respuestas, dos sacudidas simples perfectamente separadas. En b) la separación es de 150 ms y se ve que son dos contracciones, pero montadas una arriba de la otra: la relajación de la primera contracción no alcanza la línea de base y la segunda tiene una altura, una **fuerza** mayor. Se dice, entonces, que ha habido **sumación** de las contracciones



Fig. 12.8 a) 250 ms

b) 125 ms

c) 75 ms

d) 30 ms

En c), con 75 ms de "delay" la suma es casi completa y la fuerza desarrollada por el músculo es casi doble de una sacudida simple. Por ultimo, en d), con 30 ms, hay sumación completa, una sola curva y doble de fuerza. La manera mas simple de explicar este fenómeno de sumación es diciendo que, como en este ejemplo del músculo gastrocnemio de sapo, la contracción dura unos 50 ms y la relajación alrededor de 100 ms, es lógico que una segunda contracción, iniciada antes de la relajación completa, alcance al músculo parcialmente relajado (situaciones b y c) o todavía contraído (d) y se "monte" sobre la primera. Veremos, al tratar el modelo de músculo esquelético, que el tendón y los otros componentes elásticos del músculo son fundamentales para explicar la sumación.

f) Contracción tetánica: Comprendido que un músculo (¡y una fibra muscular aislada!) puede sumar hasta el doble de la fuerza desarrollada por una sacudida simple, cabe preguntarse que pasa si enviamos tres pulsos seguidos... o cuatro o cinco o mas pulsos. Ya no hablaremos de retraso sino de **frecuencia (f) y periodo (P)**. La frecuencia se mide en pulsos por segundo (PPS) y el periodo ($P = 1/f$) en milisegundos. Con 4 PPS tendremos un periodo de $1000 \text{ ms}/4 = 250 \text{ ms}$, con 8 PPS uno de 125 ms , etc. Obviamente empezaremos a ver sumación con pulsos repetitivos de una frecuencia superior a los 5-6 PPS (200-166 ms entre pulsos). En la figura 12.11 se ve la contracción muscular con estímulos de frecuencia creciente: al principio hay sumación (no llega a la línea de base, la fuerza es mayor a la de una sacudida simple) pero luego aparece un fenómeno nuevo ya que la relajación es mínima y la fuerza es mayor que et doble. Por ultimo no hay relajación y la fuerza es casi cuatro veces la que se consigue con una sacudida simple. Estas dos condiciones se conocen como TETANOS INCOMPLETO y TETANOS COMPLETO. Volveremos sobre el, para explicarlo, cuando hayamos visto el funcionamiento del sarcómero y el papel del Ca^{++} pero por ahora debemos entender que es un fenómeno totalmente fisiológico. Muy pocas veces en nuestra vida cotidiana hacemos contracciones musculares a través de sacudidas simples.

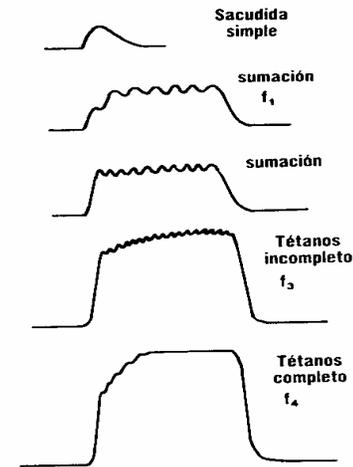


Fig. 12. 9 CON ESTIMULOS REPETIDOS APARECE SUMACION A FRECUENCIAS RELAVTIVAMENTE BAJAS, PARA CONVERTIRSE EN TETANOS COMPLETO E INCOMPLETO A FRECUENCIAS ALTAS

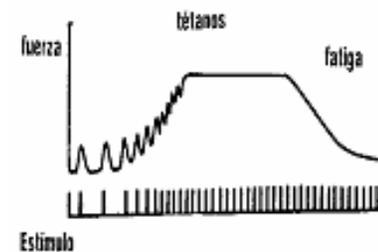


Fig. 12.10 MANTENIENDO UNA CONTRACCION TETANICA POR UN CIERTO TIEMPO SE PRODUCE FATIGA Y DISMINUCION DE LA FUERZA DE CONTRACCION

Generalmente mantenemos una contracción por segundos o minutos y si ésta es intensa (levantar un objeto pesado, por ejemplo), lo hacemos a través de una contracción tetánica. El **reclutamiento** y la **contracción tetánica** son formas naturales de regular la fuerza muscular. No se debe confundir con otras entidades patológicas de nombre parecido (Ver la Nota Aparte: TETANOS, TETANIA, CALAMBRE Y CONTRACCION TETANICA).

h) Fuerza muscular y fatiga. La fuerza que un músculo puede hacer, suponiendo un máximo esfuerzo, una contracción titánica, esta en relación, por supuesto, con su tamaño. Nadie puede imaginar que el flexor de un dedo haga la misma fuerza que los gemelos o el cuadriceps. Sin embargo, si se toma la fuerza por unidad de **área transversal**, para los mamíferos se encuentra un valor relativamente constante de 3 a 4 kg/cm². Así la contracción del bíceps permitirá levantar 20-30 kg mientras que la fuerza contráctil del glúteo es superior a los 1000 kg.

Todo el mundo sabe que un músculo en contracción máxima y sostenida se **fatiga** y prueba de ello es que, con el tiempo, (a fuerza que puede desarrollar comienza a disminuir. En la Fig. 12.10 se ha representado lo que ocurre cuando la preparación ciático-gastrocnemio de sapo es sometida a una estimulación con frecuencias altas y mantenida en esa condición por un cierto tiempo. La fuerza disminuye progresivamente hasta que la preparación se vuelve inexcitable. Como en este sistema el sapo esta vivo y el músculo recibe su aporte de sangre, esta fatiga se supera algunos minutos después de interrumpirse la estimulación.

LA LEY DEL TODO O NADA APLICADA AL MUSCULO ESQUELETICO

Cuando, en el Cap. 10, se habló de la Ley del **Todo o Nada** se indicó que, en **un** axón o en **una** fibra muscular, un estímulo despolarizante dispara un PA si el potencial de membrana llega al umbral. También se dijo que si se aplican estímulos supraumbrales la respuesta es también un PA. La respuesta (PA) se ha hecho independiente de la magnitud del estímulo. Para el **nervio** (Cap. 11) las cosas se complican, ya que puede haber reclutamiento: un estímulo puede ser subumbral para un axón pero umbral o supraumbral para otro. La amplitud del potencial registrado en la superficie del nervio aumenta a medida que aumenta el voltaje del estímulo hasta que todos los axones han sido reclutados.

Para el músculo esquelético pueden hacerse consideraciones similares: una fibra o célula muscular aislada responde a la ley de todo o nada, no sólo porque, superado el umbral, se dispara el PA, sino porque también se inicia una sacudida simple, una contracción. Recordemos ahora lo que es una unidad motora: una neurona y todas las células musculares que ella inerva. Si se dispara un PA en la neurona, se puede esperar que se contraigan todas las fibras musculares inervadas por esa neurona. De ese modo, para una unidad motora con una relación 1:10, la ley del todo o nada dirá que un PA en el axón generó 10 PA en el músculo y 10 contracciones. De ese modo, es fácil entender que la contracción mínima que puede producir ese músculo es la activación de 10 células musculares. ¿Cuál es el máximo? Depende del número de neuronas motoras vinculadas a ese músculo. Si, por decir una cifra, hay 100 neuronas, el máximo reclutamiento se logra cuando las 100 neuronas se disparan, contrayendo 1000 fibras musculares.

12. 3 LA UNION NEUROMUSCULAR. UNA SINAPISIS COLINERGICA

La contracción del músculo esquelético ocurre, fisiológicamente, sólo a través del impulso nervioso, por la llegada de un PA al elemento presináptico. Eso lo diferencia del músculo liso, que es sensible, puede iniciar una contracción, por efecto de sustancias aplicadas a su superficie. La unión neuromuscular es una sinapsis colinérgica típica, por lo que sugerimos al estudiante volver a leer lo señalado al respecto en el Cap. 11. Aquí debemos agregar lo siguiente: 1) A la unión neuromuscular también se la llama **placa motora terminal** o simplemente **placa motora**; 2) Es una sinapsis exclusivamente excitatoria, de modo que únicamente genera PEPS (potencial excitatorio postsináptico) que recibe el nombre particular de **potencial de placa terminal (PPT)**; 3) Es una sinapsis "muy" colinérgica: un solo PA presináptico libera 10 veces más acetilcolina que la necesaria para generar un PPT lo suficientemente amplio como para generar siempre un PA; 4) La acetilcolina se une a receptores específicos de tipo **nicotínico**, donde el **curare** puede actuar competitivamente. (Ver las Notas Apartes del Cap. 11: EL CURARE y LA ESPECIFICIDAD DE LOS RECEPTORES COLINERGICOS); 5) El PPT es debido a un aumento de las conductancias al Na^+ y al K^+ , de donde resulta una corriente **net**a entrante, despolarizante.

La aparición del PPT determina, en la membrana postsináptica, en el sarcolema que se encuentra inmediatamente debajo de la hendidura sináptica, una zona despolarizada (Fig. 12.11) pero sin producir allí ningún PA. A partir de esta zona despolarizada se originan, en ambos sentidos, corrientes locales, electrotonicas, que determinan, ahora si, potenciales de acción en las zonas vecinas de la membrana de la fibra muscular. Los PA se propagan, como lo harían en un axón, a través de despolarizaciones y PA sucesivos. Los túbulos T, como ya veremos, son invaginaciones de la misma membrana que aproximan la membrana y al mismo extracelular a las fibrillas y al aparato contráctil. De ese modo los túbulos T hacen que los PA, sin dejar de ser un fenómeno de membrana, lleguen a zonas profundas de la célula muscular.

Obviamente hay algo que hace que la membrana de la célula muscular donde aparecen los PPT y donde aparecen los PA se comporta de modo diferente, del mismo modo que hay algo que hace diferente el extremo desnudo de un axón y un nodo de Ranvier.

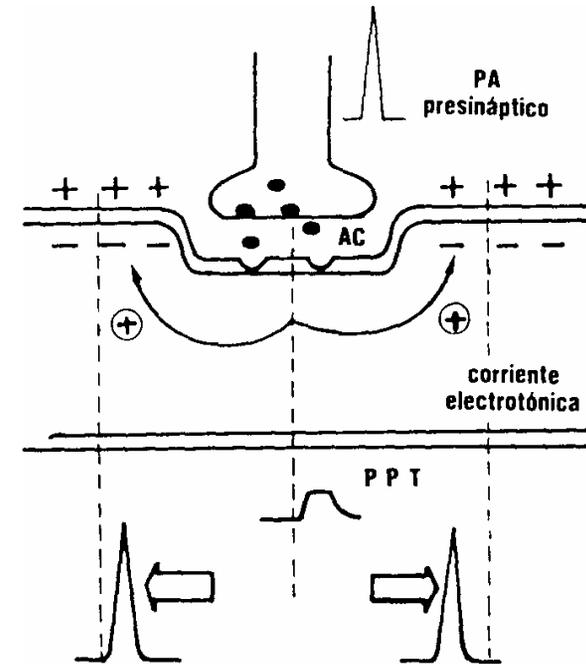


Fig. 12.11 EN LA MEMBRANA POSTSINAPTICA DE LA UNION NEUROMUSCULAR APARECE UN POTENCIAL GRADUADO (POTENCIAL DE PLACA TERMINAL - PPT) QUE GENERA UNA CORRIENTE LOCAL QUE PRODUCE PAs EN LA MEMBRANA MUSCULAR ADYACENTE

TETANOS, TETANIA, CALAMBRE Y CONTRACCION TETANICA

Estos son términos de uso muy frecuente en Medicina y hay que saber diferenciarlos. Lo común a todos es la presencia, en uno o varios músculos esqueléticos, de una contracción fuerte sostenida, pero su origen es distinto en cada caso. **Tétanos**: Es una enfermedad infecciosa adquirida por la contaminación con *Clostridium tetani*. La contracción violenta de los músculos dorsales y los maseteros es el elemento clave de la enfermedad. Se debe, como se vio en el Cap. 11, al bloqueo de la inhibición que normalmente ejerce el circuito de Renshaw. **Tetania**. Es el cuadro que aparece en las hipocalcemia severas, generalmente relacionadas con hipoparatiroidismo. Hay contracciones muy características en los músculos de la mano e hiperreflexia. La hipocalcemia alteraría la estabilidad de los canales de Na⁺, con aumento de la excitabilidad. **Calambre**. Es una contracción muscular muy intensa y dolorosa bastante frecuente. Puede aparecer espontáneamente o después de un ejercicio intenso y hay personas predispuestas. Un registro de los PA en el nervio eferente muestra frecuencias de descarga por encima de los 300 pps, muy superiores a las observables en una contracción voluntaria. Se lo vincula a las alteraciones de las eferencias inhibitorias que normalmente posee el músculo. Mejora estirando el músculo. **Contracción tetánica**. Es lo que fisiológicamente hacemos para lograr una contracción sostenida.

Las diferencias son:

- En la membrana postsináptica de la placa motora hay canales acetilcolina dependientes (agonista o ligando dependientes)
- en la membrana de la célula muscular hay canales de Na⁺ voltaje-dependientes.

- Características del PA del músculo esquelético

Los PA originados en la membrana muscular por los PPT son, en general, similares a los observados en los axones mielínicos, aunque tienen una duración algo mayor (unos 5 ms). Pueden ser bloqueados por TTX, por lo que están relacionados con canales de Na⁺ voltaje-dependientes. Se propagan a lo largo de la membrana por despolarizaciones y PAs sucesivos con una velocidad orden de los 3-5 m/s, una velocidad mucho menor al de los nervios mielínicos

Ahora podemos hacer dos preguntas claves: 1) ¿En una unión neuromuscular puede haber, sumación espacial ?; 2) ¿En una unión neuromuscular puede haber sumación temporal? Las respuestas están al final del capítulo.

LA DESCARGA DEL NEUROTRANSMISOR Y LOS POTENCIALES MINIATURA

El músculo esquelético necesita, para iniciar la contracción, que llegue un PA a la plata terminal (PT), libere acetilcolina y genere Pas en la membrana celular. Sin embargo, en ausencia del PA axonal, los alrededores de la PT no se muestran silenciosos sino que es posible detectar la presencia de potenciales pequeños e irregulares que pueden ser bloqueados, como los PPT, por curare. A estos potenciales se los conoce como potenciales miniatura. La idea es que hay una descarga continua y espontánea de vesículas sinápticas que contienen acetilcolina y que cierto número de canales acetilcolina-dependientes se estaría abriendo y cerrando constantemente en la membrana postsináptica. Eso haría que la llegada del PA encuentre un cierto nivel basal de canales abiertos, lo cual es, por cierto, una facilitación

FIN DE LA PARTE 1 DEL CAPITULO 12 . CONTINUA PARTE 2

Capítulo 12 parte 2/4

12. 4 LA ESTRUCTURA Y ULTRA ESTRUCTURA DEL LAS FIBRAS MUSCULARES. DE LA OBSERVACION A LA EXPLICACION.

Los sarcómeros. Lo que se visto hasta ahora es el funcionamiento del músculo esquelético sin entrar a explicar por qué ocurren las cosas. Lo primero será ver el músculo al microscopio óptico con luz polarizada, donde se distingue el **sarcómero**. Este tiene unos 2 μm de longitud, está limitado por dos **líneas Z** (Fig. 12.12) y está compuesto por una miofibrilla. Las líneas Z de una miofibrilla se continúan con las líneas Z de otra miofibrilla adyacente y de allí el aspecto regular y estriado de todo el músculo.

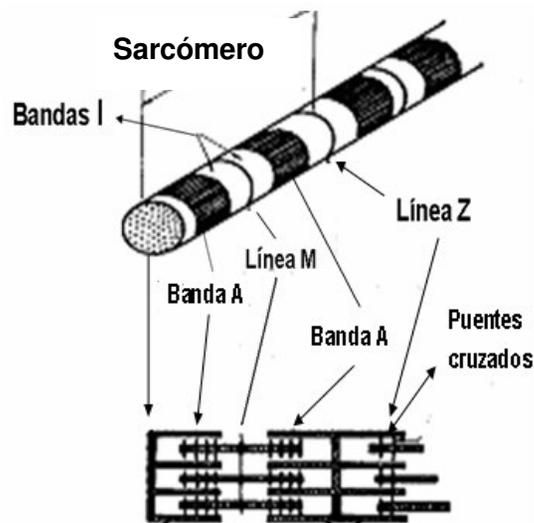


Fig. 12.12 ESTRUCTURA DE LAS FIBRAS MUSCULARES

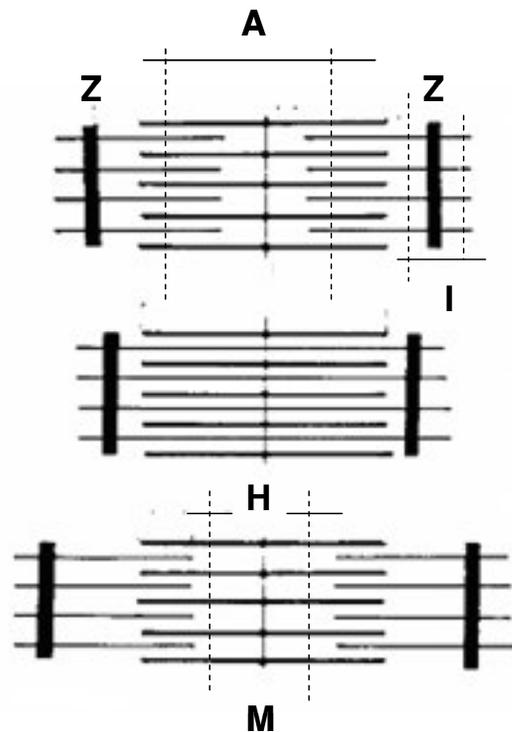
Usando el microscopio electrónico se pudo ver que cada miofibrilla esta compuesta, a su vez, por **filamentos gruesos (miosina – 16 nm de diámetro)** y filamentos delgados (actina – 5-7 nm de diámetro), los elementos contráctiles propiamente dichos. En las estriaciones del músculo estriado se distinguen: (Fig. 12. 12)

- **Línea Z:** Es la línea final y dos líneas Z delimitan un sarcómero. A la estructura Z se fijan los filamentos delgados (actina)
- **Banda A.** Suele haber confusión sobre lo que es "claro" y lo que es "oscuro" ya que eso depende de si la observación se haga en fresco usando un microscopio de luz polarizada o con una preparación fijada y teñida. Se llama "Banda A" porque es **anisótropas** (desvían el plano de la luz polarizada) son claras en fresco, pero oscuras en tejidos fijados y teñidos. Corresponde a la zona donde se superponen los filamentos gruesos y delgados. Los filamentos se relacionan entre si por los puentes cruzados.

INDICE. Parte 2	Página
12. 4 LA ESTRUCTURA Y ULTRA ESTRUCTURA DEL LAS FIBRAS MUSCULARES. DE LA OBSERVACION A LA EXPLICACION	13
12.5 LA CONTRACCION MUSCULAR Y EL DESLIZAMIENTO DE LOS FILAMENTOS	15
- Filamentos gruesos	16
- Filamentos delgados	1/
12.6 LA RELAJACION Y EL COMPONENTE ELASTICO DEL MUSCULO	18
- El calcio, el retículo sarcoplásmico, el comienzo y el fin de la contracción	19
- El calcio, las proteínas contráctiles y las proteínas reguladoras	21
- La energía de la contracción muscular	22
- Re-examen de la contracción-relajación	26

- **Bandas I:** Son **isótropas** (no desvían la luz polarizada) son claras
- **Línea M:** (Media). Es una estructura no contráctil que fija las fibras delgadas
- **Línea H:** espacio vacío entre las puntas de los filamentos delgados.

Esta imagen cambiará cuando el músculo se contraiga: las bandas claras o I disminuirán y las líneas Z se aproximarán. La banda clara (disco H) tiende a desaparecer. Es interesante notar que la longitud de los filamentos gruesos y delgados no se modifica. Simplemente se superponen más (*overlapping*). Otro hecho es que los filamentos de actina se llegan a poner en contacto, pero no los de miosina (Fig. 12.13)



- a) Músculo en reposo.
Nótese la zona clara H y las bandas I
- b) Contracción.
Desaparece la banda H, disminuye la I y los filamentos delgados llegan a tocarse
- c) Músculo estirado.
Aumentan las bandas H e

Fig. 12. 13 CAMBIOS EN LA DISPOSICIÓN DE LOS FILAMENTOS DURANTE LA CONTRACCIÓN Y EL ESTIRAMIENTO

COMO FUNCIONA UN TRANSDUCTOR "STRAIN GAUGE"

Los transductores isométricos más comunes están basados en la propiedad de los alambres metálicos de cambiar su resistencia eléctrica en proporción directa a su longitud. Si bien en todos los conductores se cumple que $R = \rho \cdot \frac{L}{A}$ hay alambres en los que el cambio de resistencia con respecto al cambio de longitud es muy alto. Eso hace posible colocar cuatro alambres de este tipo formando un puente de Wheatstone, con dos resistencias por encima de una lámina de acero y dos por debajo. La deformación de la lámina hará que un par de resistencias se estire y otro se acorte. En la Fig. 12.4 el hilo atado al tendón está fijado a esta lámina y una contracción muscular determinará la deformación de la lámina y el desbalance del puente. Usando fuentes de poder y amplificadores apropiados será posible medir voltajes que serán proporcionales a la fuerza. Como la deformación de la lámina es mínima, la contracción medida será isométrica. "Strain gauge" quiere decir, literalmente, medidor (gauge) por estiramiento

12.5 LA CONTRACCION MUSCULAR Y EL DESLIZAMIENTO DE LOS FILAMENTOS

Si los filamentos no cambian su longitud durante la contracción, la pregunta es qué es lo que hace deslizarse los filamentos gruesos y delgados. Allí intervienen los **puentes cruzados**. Estos puentes son parte de la estructura de la miosina y su acción más simple se puede ejemplificar imaginando un “golpe de remo” que hace que la actina se deslice (Fig. 12.14)

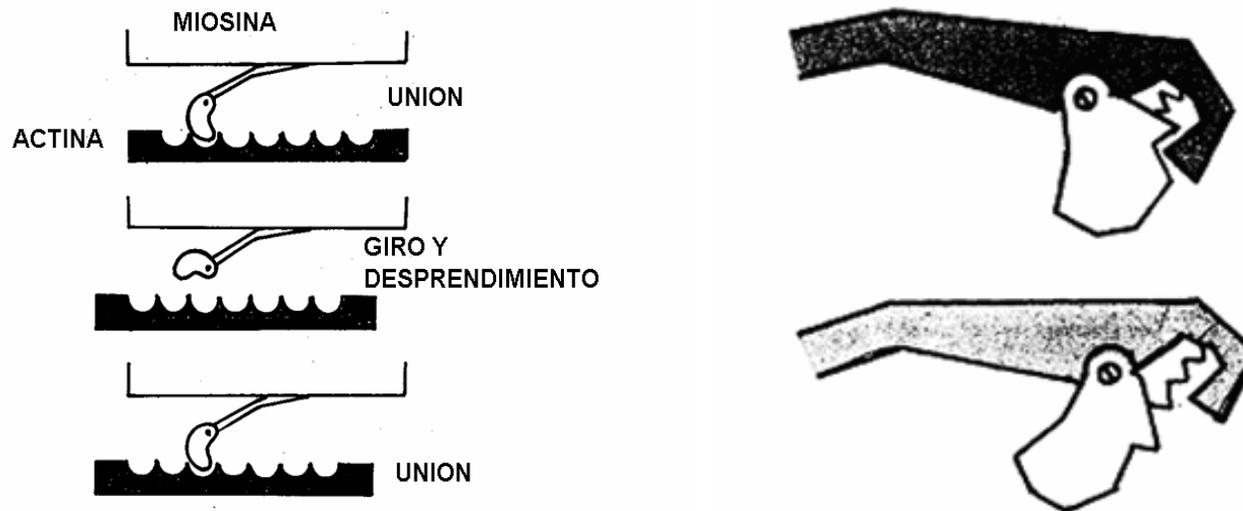


FIG. 12.14 MODELOS MECÁNICOS PARA EXPLICAR EL DESPLAZAMIENTOS DE LA ACTINA POR ACCIÓN DE LAS CABEZAS DE MIOSINA

Otro modelo mecánico es el que imagina que el deslizamiento se asemeja a un piñón (rueda dentada) y una cremallera. (Fig. 12 15)

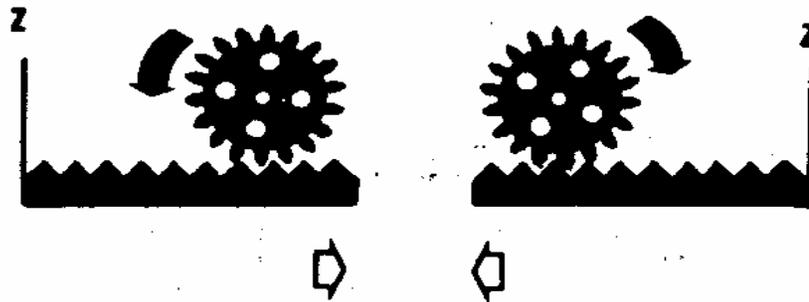
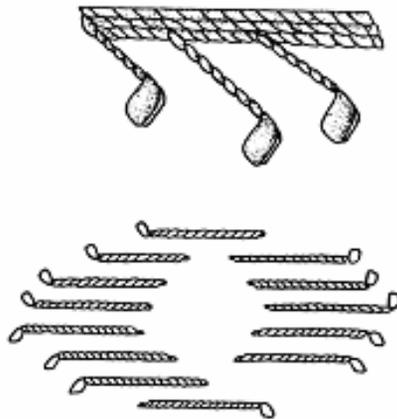


FIG. 12.15 MODELO MECÁNICO DE INTERACCIÓN DE ACTINA Y MIOSINA Y EL DESPLAZAMIENTO DE LAS LÍNEAS Z



- **Filamentos gruesos.** Estos filamentos están formados por **miosina**, una proteína cuya molécula es muy larga ya que mide 160 nm. Sin embargo, como un filamento grueso mide $0,150 \mu\text{m}$ (1500 nm) de largo, una molécula de miosina no llega de extremo a extremo. Las moléculas de miosina se van disponiendo escalonadamente hasta alcanzar esa longitud y se necesitan unas 400 moléculas de miosina para formar un filamento grueso. Haciendo un corte transversal en la parte central de un filamento grueso se pueden contar 18 moléculas de miosina. La miosina esta formada, a su vez, por 2 cadenas polipeptídicas pesadas, largas y 4 cadenas livianas. En la Fig. 12.16 se puede ver que las 2 cadenas pesadas están arrolladas entre si y terminan, cada una, en una cabeza globular, que es donde se ubican las cadenas livianas. Es muy importante señalar que las cabezas están orientadas hacia fuera.

Fig. 12.16 DISPOSICION DE LA MIOSINA Y SUS CABEZAS

Para que la contracción se realice, la cabeza de la miosina se acoplará a sitios específicos de los filamentos delgados. Las cabezas de miosina tienen muchas funciones y propiedades, pero hay algo que es vital para explicar el mecanismo de contracción: su capacidad de bascular, girar sobre un eje. Podemos imaginar que las cabezas son como el percutor de un revólver: al moverlo hacia atrás se comprime un resorte y el percutor queda "montado", listo para el disparo. Para hacer esto usamos la energía de nuestro pulgar para montar el percutor del revólver. Con las cabezas de la miosina ocurre algo parecido: sin que se haya iniciado la contracción, las cabezas están "montadas", listas para girar. Para lograr que las cabezas adopten esa posición se gasta energía del ATP, por lo que se dice que están activadas o "energizadas". Las cabezas rotan y liberan la energía cuando llega la señal apropiada. Otra propiedad importante de las cabezas de miosina es su capacidad de hidrolizar ATP dando ADP y Pi, una capacidad ATPásica.

- **Filamentos delgados.** La estructura básica de un filamento delgado está dada por la **actina**, una proteína formada por dos hebras dispuestas en espiral y en la Fig. 12.17 se muestra que la troponina es, en realidad, un complejo proteico. En esta figura se muestra a la actina como formada por una cadena de esferas. Esto es debido a que el monómero de la actina es la **actina G** (globular) y su polímero es la **actina F** (fibrosa). Las moléculas de actina se unen por sus extremos, de modo que no es necesario que haya una imbricación de moléculas, como en el caso de la miosina, para que se alcance toda la longitud del filamento delgado. La actina no es la única proteína presente en los filamentos delgados: hay también **tropomiosina** y **troponina**.

La **tropomiosina** tiene un peso molecular de 64000 dalton, es larga (40 nm) y filamentosa. Se dispone, también en dos hebras retorcidas, en el surco formado por las hebras de la actina. La troponina, por su parte, es globular, tiene un peso molecular de 80000 dalton y se encuentra unida a la tropomiosina en una disposición regular: hay una troponina en cada extremo de la molécula de tropomiosina, lo que significa que hay una troponina cada 7 actinas G.

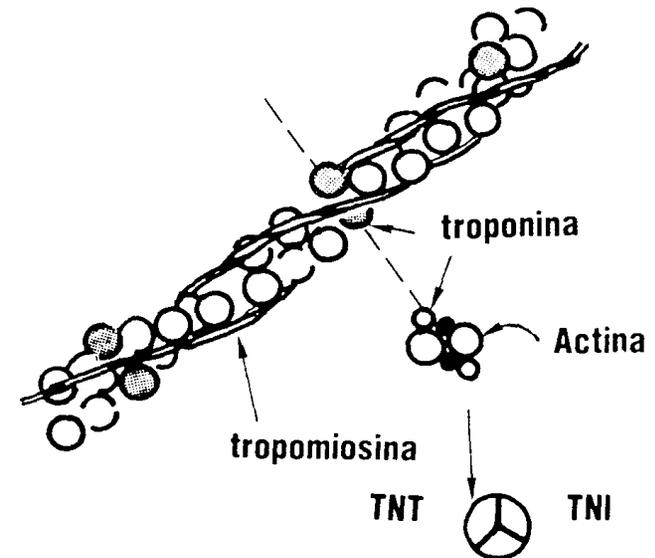


FIG. 12.17 ESTRUCTURA DE LOS FILAMENTOS DELGADOS. TNT: TROPONINA QUE SE UNE A TROPOMIOSINA; TNI: TROPONINA CON CAPACIDAD DE INHIBIR LA ATPASA; TNC: TROPONINA QUE SE UNE A CALCIO.

Un elemento clave dentro de esta descripción del músculo esquelético es el **sistema sarcotubular**, formado por los **túbulos transversos (túbulos T)** y el **reticulosarcoplásmico (RS)**, que permite un contacto más estrecho entre el extracelular y cada una de las miofibrillas del interior celular (Fig. 12.18). Debe quedar claro que los de túbulos T son extracelulares mientras que el RS es intracelular.

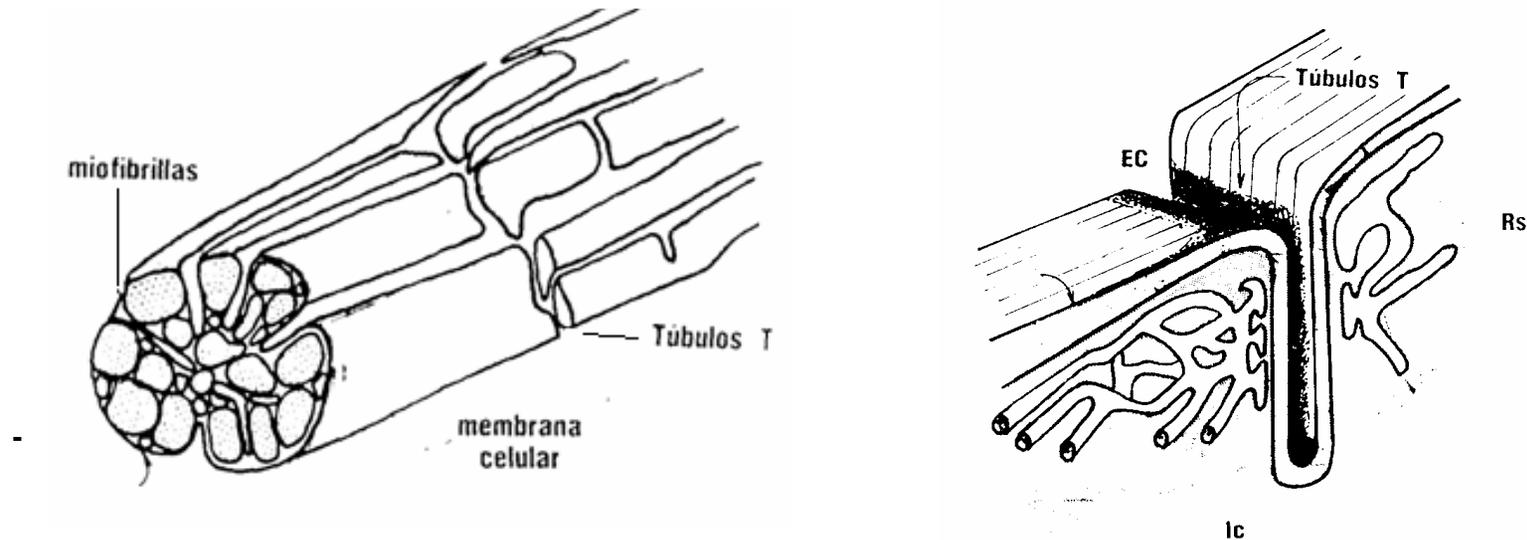


Fig. 12.18 Disposición de los túbulos T y el RS

12.6 LA RELAJACION Y EL COMPONENTE ELASTICO DEL MUSCULO

La relajación de un músculo esquelético implica la vuelta posición inicial de las líneas Z y para ello no hay una "reversa", una "marcha atrás" del mecanismo de cremallera. Lo que sucede es que, terminado el estímulo nervioso, cesan los ciclos de los puentes **cruzados** y el músculo es estirado **pasivamente** por efecto de la carga a que estaba sometido. Como se vio en la Fig. 12.5, ni la contracción ni la relajación son fenómenos instantáneos. Pese a que el deslizamiento de los filamentos es muy rápido, el acortamiento del sarcómero no se refleja en un acercamiento inmediato de los puntos de inserción o el desarrollo de una fuerza. Primero habrá que estirar los componentes elásticos y solo entonces la fuerza se comenzara a transmitir. La idea mas sencilla es la de cerrar una puerta usando una banda elástica: primero se estira el elástico y luego comienza a cerrarse la puerta.

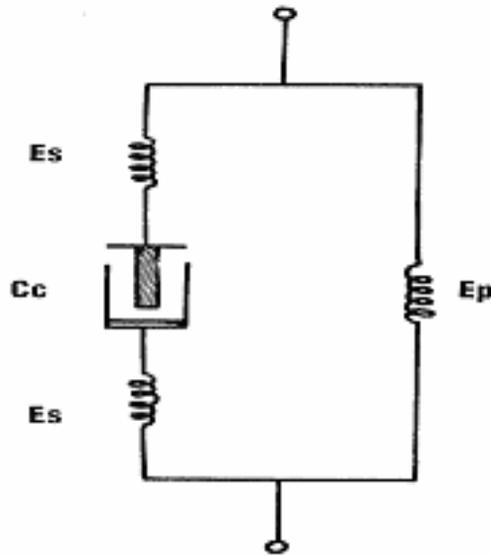


Fig. 12.19 MODELO DE MUSCULO CON EL COMPONENTE CONTRACTIL, EL ELASTICO EN SERIE Y EL ELASTICO EN PARALELO

En la Fig. 12.19 se ha representado un modelo de músculo con un elemento contráctil, el sarcómero (Cc), un componente elástica en serie (Es), representado fundamentalmente por el tendón, y un componente elástico en paralelo (Ep), muy posiblemente representado por la misma membrana celular.

Ahora, cuando el músculo esta contraído, en los componentes elásticos se ha acumulado una energía potencial elástica, que tratará de llevar las cosas a su posición original y eso es lo que llamamos **relajación**, algo que ocurre cuando cesa la contracción.

- El calcio, el retículo sarcoplásmico, el comienzo y el fin de la contracción

El deslizamiento de los filamentos gruesos y delgados por acción de los puentes cruzados es una bellísima teoría para explicar el acortamiento del sarcómero, la contracción. Sin embargo, queda un "pequeño" detalle por aclarar: ¿Cómo es que se inicia y finaliza la contracción, cuál es la señal que hace que la cremallera funcione o no? Ya sabemos que los PA viajan por la membrana celular y que, a través de los túbulos T, se propagan hasta muy adentro de las miofibrillas. Lo cierto es que los PA, por si solos, no inician la contracción, ya que necesitan de un **segundo mensajero** que, para el músculo, es **el ion calcio**.

¿Como sabemos que es el Ca^{++} y no los PA quien inicia la contracción? El experimento fundamental consiste en la estimular un músculo esquelético aislado sumergido en una solución libre de Ca^{++} . El músculo dejara de contraerse pero los PA se seguirán produciendo. Ha ocurrido lo que se conoce como **disociación electromecánica**.

Cuando el músculo está relajado, la concentración intracelular de Ca^{++} es tan baja como en la mayoría de las células del cuerpo (10^{-7} mol/L), para una concentración extracelular de Ca^{++} de 1 mmol/L (10^{-3} mol/L). La contracción se inicia cuando la concentración intracelular de Ca^{++} alcanza niveles del orden de los 10^{-3} mol/L. Ahora bien, del mismo modo que los túbulos T, extracelulares, propagan los PA hasta las cercanías del mecanismo contráctil, el músculo esquelético tiene un sistema de tubos, el **retículo sarcoplásmico** que vimos en la Fig. 12.18 que se encarga de llevar y traer Ca^{++} **por el interior** de las células.

El sistema retículo sarcoplásmico que vimos en la Fig. 12.18, esta formado por las **cisternas laterales** y el **sistema longitudinal del retículo sarcoplásmico**. Como se puede ver hay una estrecha relación entre la membrana celular, los tubuelos T y el RS. Cuando el músculo está no-contraído, en el interior del RS hay una concentración elevada de Ca^{++} . Los PA, viajando por la membrana, provocaran la difusión del Ca^{++} a favor de su gradiente electroquímico, esto es, desde el interior del RS hacia el sarcoplasma. El mecanismo por el cual el PA de la membrana celular promueve la liberación de Ca^{++} en el RS no es del todo conocido, pero es posible que intervengan dos tipos de canales: los canales de Ca^{++} activados por voltaje y los canales de Ca^{++} activados por Ca^{++} (Fig. 12.20 a)

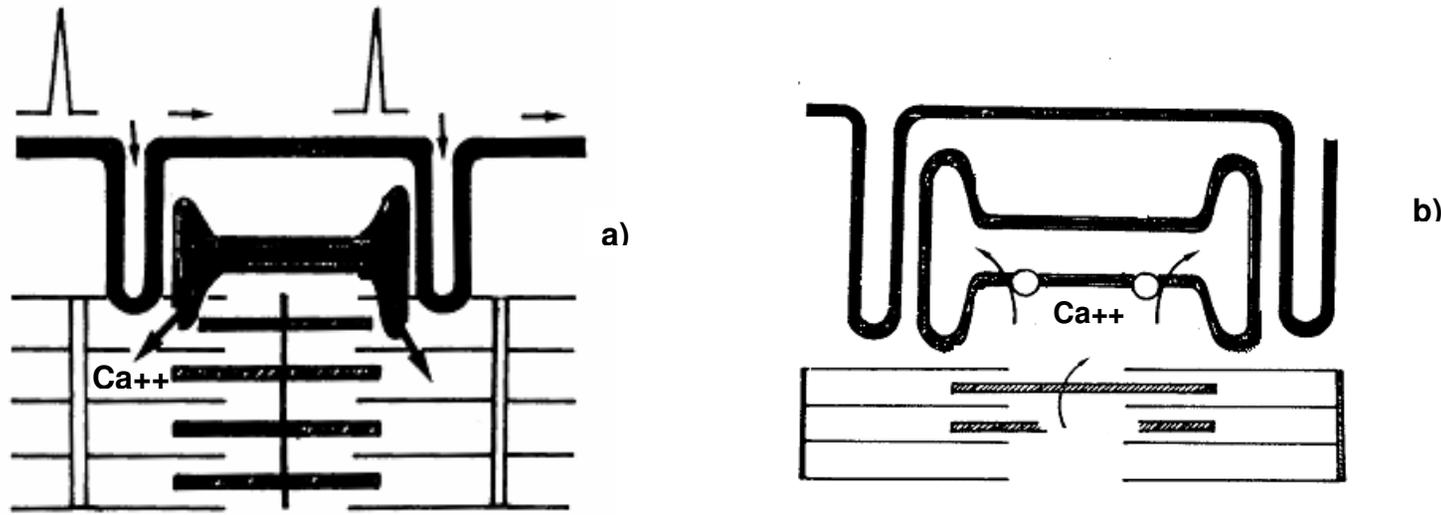


Fig. 12.20 a) LA LLEGADA DE LOS PA LIBERA CALCIO E INICIA LA CONTRACCION; b) AL CESAR EL ESTIMULO. SE RECAPTA CALCIO Y TERMINA LA CONTRACCION

Terminado el estímulo, cesan los PA y la concentración de Ca^{++} "libre" dentro de la célula vuelve a descender. En la membrana del retículo sarcoplásmico hay bombas de Ca^{++} que, en contra de los gradientes eléctricos y químicos, sacan Ca^{++} del sarcoplasma y lo meten en el interior del RS. Se puede considerar que en el retículo sarcoplásmico longitudinal están los mecanismos de bombeo y distribución del Ca^{++} , mientras que en las cisternas laterales es donde se almacena el Ca^{++} , que queda disponible para una próxima contracción (Fig. 12.20b). Ciertas proteínas del RS ayudarían a cambiar rápidamente la concentración de Ca^{++} intracelular (Ver la Nota Aparte: LAS PROTEINAS SECUESTRADORAS DE CALCIO)

Del mismo modo que se habla de un pulso eléctrico para describir el potencial de acción, es posible hablar de un **pulso de calcio**, intracelular, que inicia y termina la contracción, el evento mecánico. Un pulso de calcio dura, para el músculo esquelético, menos de 20 ms. Lo importante es que para que se inicie una sacudida simple no hay necesidad de que haya una suma de los pulsos de calcio: un solo PA descarga un pulso de calcio que eleva la concentración de Ca^{++} a un nivel suficiente como para poner a funcionar al máximo el mecanismo contráctil. Ahora bien, para que una contracción se prolongue en el tiempo tendrán que llegar varios PA sucesivos, generarse varios pulsos de calcio y mantenerse elevada la concentración de Ca^{++} libre en el sarcoplasma.

- El calcio, las proteínas contráctiles y las proteínas reguladora

Desde los experimentos de Szent-Gyorgi, en 1947, se sabe que si se coloca, en un tubo de ensayo, actina y miosina en presencia de ATP y Mg^{++} se produce el complejo **actomiosina**, que se contrae. Lo llamativo es que en las células musculares hay actina, hay miosina, hay Mg^{++} y ATP y la célula **no** se contrae a menos que le llegue un estímulo. No se forma actomiosina todo el tiempo sino sólo cuando las cabezas de la miosina se unen a la actina para iniciar la contracción, formando puentes cruzados y esto ocurre, ya lo dijimos, cuando el calcio libre aumenta. Podemos, entonces, razonar de esta manera: todo está listo para la contracción, pero el músculo no se contrae. Entonces, lo que hay es una **inhibición** de la contracción y lo que el estímulo hace es inactivar la inhibición. La verdadera pregunta debe plantearse, entonces, de una manera inversa a lo aparentemente lógico: no se trata de saber **qué inicia** la contracción sino: ¿cuál es el mecanismo que impide la contracción?; y también: ¿cuál es el mecanismo que hace que la inhibición cese? Sabemos que interviene el Ca^{++} , la cuestión es **cómo**.

Podemos sintetizar los hechos de esta manera:

- 1) Para que se formen los puentes cruzados es necesario que la cabeza de la miosina se una a sitios específicos de la actina G.
- 2) En una situación de bajo Ca^{++} (músculo no estimulado), los sitios de la actina no pueden ser ocupados porque están cubiertos por la tropomiosina.
- 3) Al llegar el estímulo la concentración de Ca^{++} libre aumenta, fijándose a la TNC (troponina fijadora de calcio).
- 4) Esta unión determina que la unión entre la TNI y la actina se afloje, lo que produce un cambio conformacional que hace que la tropomiosina descubra los sitios de la actina destinados a unirse a la miosina.
- 5) Estos cambios conformacionales también hacen que la TNI pierda su capacidad de inhibir la ATPasa de la cabeza de la miosina.
- 6) Liberados los sitios, se forman los puentes, iniciándose la contracción. Esta explicación (muy simple y esquemática, por cierto), coloca a la miosina y a la actina como proteínas contráctiles y a la troponina y tropomiosina como reguladoras.

La energía de la contracción muscular.

El músculo esquelético es una "máquina química" ya que es capaz de transformar más del 50% de la energía que le proveen los dadores energéticos químicos en energía mecánica. Recuérdese que un motor de automóvil sólo usa el 20% de la energía de la gasolina para movimientos y el resto se pierde como calor. El dador energético inmediato para el músculo es el ATP y su hidrólisis en ADP y Pi. La cantidad de ATP que hay en las mitocondrias de un músculo, sin embargo, alcanzaría sólo para su funcionamiento durante una fracción de segundo. Hay, entonces, una fuente de ATP que lo mantiene en actividad por largos periodos. Esa fuente, como veremos, es la **fosfocreatina**.

Las preguntas ahora son:

- ¿ Dónde, en qué sitio y momento del proceso de contracción, interviene el ATP?
- ¿ De qué modo la fosfocreatina entrega ATP?
- ¿ Cómo se asegura la resíntesis de fosfocreatina?

Las respuestas son:

Pregunta a) El ATP del músculo esquelético interviene en dos sitios:

- El accionar de las cabezas de miosina
- La actividad de las bombas de Ca^{++} del retículo sarcoplásmico

Veamos con detalle el ATP y el accionar de las cabezas de miosina: Imaginemos la cabeza de la miosina en la condición "no energizada" (el percutor no esta montado). Una molécula de ATP se fija a la cabeza de miosina, se hidroliza, se forma ADP + Pi y se libera energía. Esta es usada para energizar la cabeza, que rota a su nueva posición (Fig. 12.21). Cuando aumenta el Ca^{++} libre ocurre todo lo ya señalado con la troponina y la tropomiosina: se descubren los sitios de la actina, se forman los puentes, las cabezas rotan y se deslizan los filamentos

..

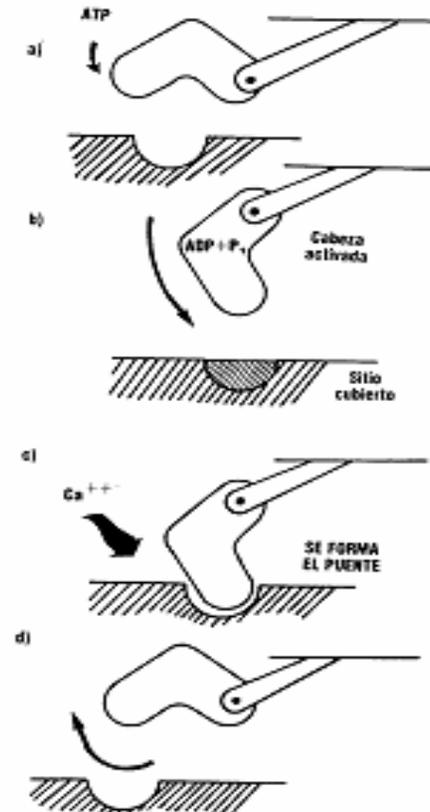


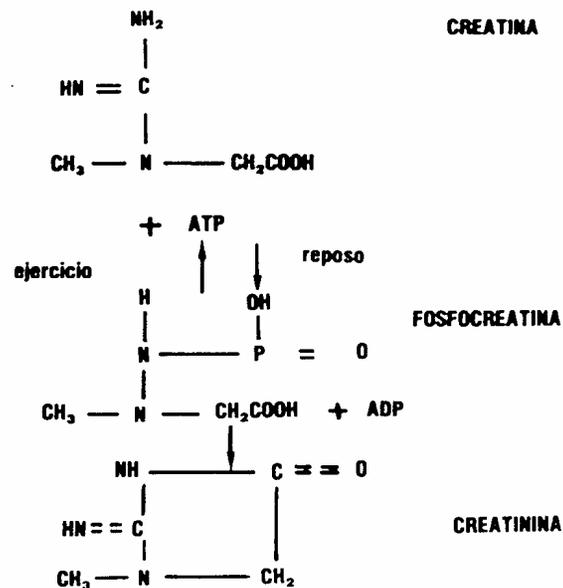
Fig. 12.21 ATP Y LOS PUENTES CRUZADOS. a) LLEGA ATP Y SU HIDRÓLISIS HACE QUE SE CTIVE LA CABEZA DE LA MIOSINA; LA CABEZA ACTIVADA NO PUEDE OCUPAR LOS SITIOS, CUBIERTOS POR LA TROPOMIOSINA; c) EL AUMENTO DE LA CONCENTRACION DE CALCIO DESCUBRE LOS SITIOS Y SE FORMA EL PUENTE; d) LA CABEZA GIRA Y SE DESPRENDE, DESPLAZANDO AL FILAMENTO DEL GADO

Para reiniciar el ciclo es necesario que se rompan los puentes y la cabeza de la miosina vuelva a su posición activada, con el "resorte" comprimido. Para ello es imprescindible que llegue **otra** molécula de ATP, se hidrolice y entregue energía. En conclusión, se está usando el ATP para activar o energizar las cabezas, lo que implica que también se necesita ATP para romper los puentes cruzados.

Ahora es el turno de ver al ATP y las bombas de Ca⁺⁺ del retículo sarcoplásmico Las bombas de Ca⁺⁺ del retículo sarcoplásmico llevan Ca⁺⁺ desde el sarcoplasma al interior del sistema retículo sarcoplásmico. Son bombas que funcionan con una ATPasa calcio-dependiente, de modo que su actividad aumenta al aumentar la concentración de Ca⁺⁺ en el sitio donde la bomba toma el Ca⁺⁺.

Un buen ejemplo es el *rigor mortis*. Es una contracción muscular que ocurre en todo cadáver tiempo después de la muerte. Esto es debido a la falta de ATP, sin el cual no se pueden romper los puentes cruzados (no se puede re-energizar las cabezas) y tampoco puede removerse el Ca⁺⁺ liberado: el músculo queda contracturado.

Como se ve, el ATP es usado por el músculo tanto en la contracción como en la relajación.



La pregunta b) era: ¿ De qué modo la fosfocreatina entrega ATP?: En Fig. 12.22 se ve la reacción por la cual la creatina es fosforilada formando fosfocreatina, que se encuentra en las mitocondrias. Para este proceso se requiere de creatina, que es formada en el hígado a partir de metionina, glicina, arginina y de ATP. En una contracción sostenida la fosfocreatina entrega ATP que es desdoblado a ADP y Pi y aparece creatinina, que pasa al extracelular. La fosfocreatina no sólo actúa como el almacenador de ATP sino que participa, por un mecanismo de intercambio, en el transporte de ATP del espacio mitocondrial al espacio sarcoplásmico. La creatinina (ver Cap. 6) es la misma sustancia que fue usada para medir la filtración glomerular en el riñón ya que se encuentra en sangre en una concentración relativamente constante (alrededor de 1 mg/dL) y no se reabsorbe ni se secreta a nivel tubular. Es importante señalar que la producción diaria de creatinina es también constante y esta relacionada con la masa muscular del sujeto

Fig. 12. 22 EL ATP DEL MUSCULO PROVIENE EN SU GRAN MAYORIA DE LA FOSFOCREATINA, FORMADA A PARTIR DE LA CREATINA Y QUE TRANSFORMA EN CREATINA

c) **La resíntesis de fosfocreatina.** Durante el reposo muscular el ATP transfiere su fosfato a la creatina, restituyéndose una cantidad de fosfocreatina que queda disponible para la contracción.

La fuente de ATP proviene, **para el músculo esquelético**, principalmente de la metabolización de la glucosa y el glucógeno. La glucosa se encuentra en el extracelular en una concentración de 1 g/L y penetra en el músculo con participación de la insulina. El glucógeno muscular puede ser considerado un reservorio intracelular de glucosa. El músculo esquelético puede utilizar, aunque en menor cantidad, ácidos grasos, una situación que se invierte en el músculo cardíaco, que los utiliza en una mucho mayor proporción. La cantidad de energía liberada y los productos de cada reacción (Fig. 12.23) dependerán de la presencia o no de oxígeno y si el ejercicio se hace en ayuno o después de una comida. (Ver detalles de este y otros aspectos de la energética muscular en los libros de Bioquímica).

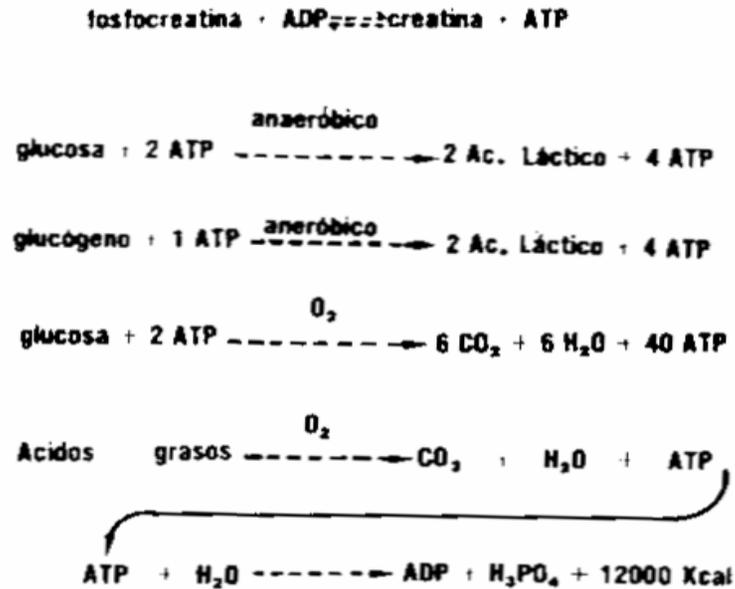


FIG. 12.23: EL ATP QUE USA EL MUSCULO PROVIENE DEL CONSUMO AEROBICO Y ANAEROBICO DE LA GLUCOSA Y EL GLUCOGENO Y EL CONSUMO AEROBICO DE ACIDOS GRASOS. NOTESE LA DISTINTA CANTIDAD DE ATP QUE SE PRODUCE EN CADA CASO.

COMO SE MIDE EL CALCIO INTRACELULAR

Para poder decir que el calcio es el mensajero entre PA y las proteínas contráctiles del músculo es necesario, por supuesto, haber medido la concentración de Ca^{++} intracelular y haber seguido sus cambios durante la contracción. Las dos técnicas fundamentales son: a) microelectrodos y b) indicadores. Los microelectrodos se construyen de materiales sensibles a la concentración de Ca^{++} . Como en los de pH, se mide una diferencia de potencial eléctrico que se relaciona con la concentración por la ecuación de Nernst; b) Los indicadores son sustancias cuyas propiedades ópticas cambian con la concentración de Ca^{++} . Así, hay proteínas luminiscentes (que emite luz por si misma) mientras que hay sustancias fluorescentes (que emiten luz cuando reciben luz). Con estos últimos indicadores es que se ha podido determinar la duración del pulso de calcio e, incluso, seguir su propagación dentro de la fibra muscular.

- Reexamen de la contracción y relajación en base a filamentos gruesos, filamentos delgados, proteínas contráctiles y calcio

Ahora será posible, en base a los conocimientos que ahora tenemos sobre la estructura y función de las proteínas contráctiles, reescribir todo este capítulo, comenzando por el proceso bioquímico hasta llegar al músculo entero. Sin embargo, hemos preferido analizar primero los HECHOS (como se comporta el músculo) para después dar la explicación (por que se comporta axial). De todos modos, hay algunas situaciones que necesitan ser revisadas con una nueva óptica:

1) El estiramiento pasivo y los filamentos.

2) Los puentes cruzados y el paso de la sacudida simple a la contracción tetánica.

1) En la Fig. 12.8 se mostró como la fuerza muscular podía depender del grado de estiramiento del músculo. La Fig. 12.24 representa la fuerza desarrollada por el músculo pero ahora ya no acción de la longitud del **músculo** sino de la distancia entre as Z o, lo que es lo misma, en función del grado de superposición os filamentos de actina y de miosina.

2) La Fig. 12.25 es un grafico compuesto de tres curvas que hay analizar cuidadosamente. La curva A es el potencial de acción y aparece en la membrana de la célula de un músculo esquelético después de una estimulación. Como se ve, es rápido en su ascenso descenso y muy breve en duración. La curva B, representa el número de puentes cruzados que hay activos en cada instante. Se .cede observar que el numero de puentes aumenta muy rápidamente instantes después de que ha ocurrido el PA, alcanza su máximo (100%) y luego comienza a disminuir mucho mas lenta- mente. La curva f es la fuerza de contracción que, como ha habido n solo PA, es una sacudida simple.

La fuerza de contracción alcanza su máximo después de que los puentes cruzados han hecho su trabajo.

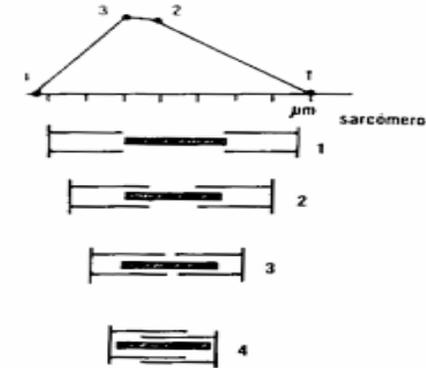


FIG. 12.24: RELACION ENTRE LA LONGITUD DEL SARCOMERO OBTENIDA POR ESTIRAMIENTO PASIVO Y EL GRADO DE INTERDIGITACION

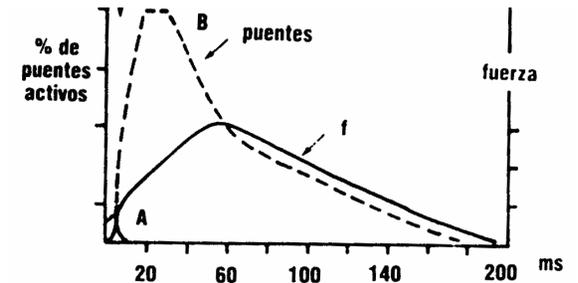


FIG. 12.25: SACUDIDA SIMPLE .CURVA f (línea llena): REPRESENTACION DE LA FUERZA DESARROLLADA DURANTE UNA SACUDIDA SIMPLE COMPARADA CON LA CANTIDAD DE PUENTES CRUZADOS FORMADOS (CURVA B: línea punteada) EL NUMERO DE PUENTES CRUZADOS LLEGAN A SU MÁXIMO Y COMIENZA A DISMINUIR CUANDO LA FUERZA TODAVIA NO HA LLEGADO A SU MÁXIMO. A: POTENCIAL DE ACCION.

- La explicación sería: *El PA aparece → se descarga Ca^{++} del RS → el pulso de Ca^{++} inicia el "golpe de remo" de las cabezas de miosina → se acercan a las líneas Z → se estira el elemento elástico → el estiramiento no es instantáneo y la fuerza del músculo se atrasa con respecto a la contracción del sarcómero → el Ca^{++} es bombeado al RS, disminuyendo el Ca^{++} libre → se rompen los puentes cruzados → las líneas Z se alejan → el músculo inicia la relajación.*

En la Fig. 12.26 hay un esquema similar, pero el músculo está sometido a estimulaciones repetidas. Los PA se repiten tantas veces como haya sido estimulado el músculo. El periodo refractario de un músculo esquelético es breve y puede llegar a responder eléctricamente, generando PA, hasta frecuencias superiores a los 200 'PS. La curva B, la de los puentes cruzados, ya no desciende después del primer PA ya que los estímulos repetitivos mantienen a concentración de Ca^{++} libre elevado en el sarcoplasma y los puentes permanecen en su máximo. La curva A, la de contracción, va aumentando lentamente hasta alcanzar un valor mucho mayor al que se alcanzó con una sacudida simple: ha habido una **contracción tetánica**

- La explicación sería: *El PA aparece → se descarga Ca^{++} del RS → el pulso de Ca^{++} inicia el "golpe de remo" de las cabezas de miosina → se acercan las líneas Z → se estira el elemento elástico → el estiramiento no es instantáneo y la fuerza del músculo se atrasa con respecto a la contracción del sarcómero → los PA se repiten → el Ca^{++} se mantiene elevado en el sarcoplasma → el componente elástico se va estirando hasta alcanzar su máximo → el sarcómero transmite toda su fuerza a los elementos externos al músculo.*

Nótese que el número de puentes cruzados **no** es diferente en una contracción tetánica y una sacudida simple. Se puede considerar que los puentes y el imbricamiento o superposición de los filamentos gruesos y delgados es un fenómeno "todo o nada" u "on - off". Para una contracción **isométrica** con un estiramiento L_0 , el músculo esquelético no regula su fuerza cambiando el número de puentes que se entrecruzan: simplemente se modifica el tiempo que duran y así se cambia el estiramiento del elemento elástico (Ver la Nota Aparte: LA CONTRACCION ISOTONICA Y LA CONTRACCION CONTRA CARGA.

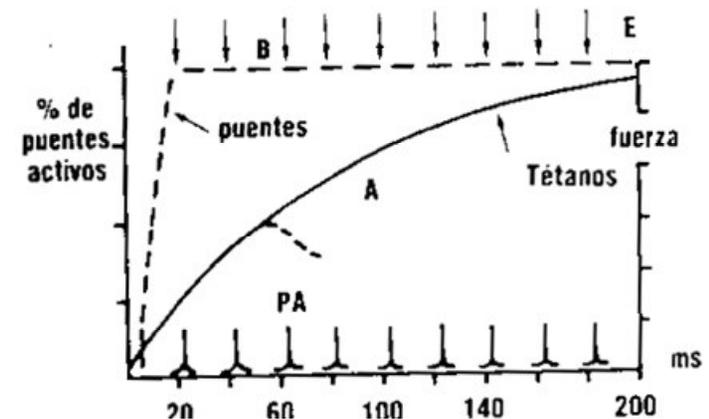


FIG. 12.28: SACUDIDA SIMPLE POR ESTIMULO UNICO. CURVA I (línea llena): REPRESENTACION DE LA FUERZA DESARROLLADA DURANTE UNA SACUDIDA SIMPLE COMPARADA CON LA CANTIDAD DE PUENTES CRUZADOS FORMADOS (CURVA B: línea punteada)

Capítulo 12 parte 3/4

12.7 EL MUSCULO CARDIACO Y EL CORAZON

El músculo cardiaco, el que forma las paredes de aurículas y de ventrículos, es un músculo estriado y como tal tiene muchas propiedades similares a las del músculo esquelético. Sin embargo, una fibra muscular esquelética aislada es capaz de sumar y si se le aplican estímulos repetidos, llegar al tétanos, mientras que una fibra cardiaca **no suma** ni **tetaniza** nunca. Un músculo esquelético, formado por muchas fibras, puede graduar su fuerza reclutando más o menos fibras a través de la activación de más o menos unidades motoras. En el músculo cardiaco en su conjunto, en el corazón, **no hay reclutamiento** y los estímulos provocan PAs que se propagan por todo el corazón, induciendo la contracción de todas las fibras miocárdicas. Por último, el corazón tiene **automatismo** y un **sistema de conducción**, cosas de las que carece el músculo esquelético. Esta parte del capítulo estará dedicada a explicar el porqué y la importancia de estas diferencias.

- Organización funcional del corazón

En este punto es conveniente que el estudiante relea el Cap. 9, en especial el Párrafo 9.6 (El gasto cardiaco y el retorno venoso o como todo lo que entra... sale).

En el corazón del hombre hay una suerte de esqueleto formado por los anillos de **tejido conectivo denso** en donde están fijadas las válvulas mitral y tricúspide, las arterias aorta y pulmonar y las válvulas semilunares. A partir de esos anillos se estructura el músculo cardiaco formando cuatro cámaras, las aurículas y los ventrículos, con sus paredes auriculares ventriculares y los tabiques. La contracción del corazón no se hace en bloque sino que lo hace sincronizadamente, en un orden o secuencia: primero se contraen las aurículas y luego los ventrículos. Esta coordinación de la contracción, utilizada para propulsar la sangre en el sentido apropiado, se logra gracias a la existencia de un sistema de **conducción** intracardiaco formado por el **nodulo sinal o sinoauricular (SA)**, los **tractos internodales**

INDICE. Parte 3	Página
12.7 EL MUSCULO CARDIACO Y EL CORAZON	27
- Organización funcional del corazón	27
- Morfología de las células miocárdicas	28
- Morfología de las células del sistema de conducción	29
- Cómo y a qué velocidad conduce el sistema de conducción y el músculo cardiaco.	29
- Los potenciales de acción en el sistema de conducción y en el músculo cardiaco	29
- Los PA del músculo cardiaco, los periodos refractarios y la contracción	30
- Las fases del PA del músculo cardiaco y los canales iónicos	31
- El automatismo.	32
- El ciclo cardiaco y el tipo de contracción	33
- Relación entre la duración del PA y la frecuencia cardiaca	34
- Contractilidad	36
- La energía para el músculo cardiaco	37

auriculares, el **nodo aurículo ventricular (AV)** y el **haz de His**. El haz de His se divide en su rama izquierda, con un fascículo anterior y otro posterior y una rama derecha. Por último, está la **red de Purkinje** cuyas fibras alcanzan todo el músculo ventricular.

El sistema de conducción está formado por fibras miocárdicas modificadas (**¡ no es tejido nervioso !**) que conducen los potenciales de acción a una velocidad mayor que la del músculo cardíaco propiamente dicho. De ese modo, una excitación originada en el SA llegará antes a los ventrículos viajando por el sistema de conducción que propagándose de célula miocárdica en célula miocárdica. De ese modo, el sistema de conducción gobierna el orden de la contracción miocárdica.

Esta secuencia aurículas → ventrículos no significa que la contracción auricular sea imprescindible para lograr un gasto cardíaco adecuado. Hay situaciones patológicas, como la fibrilación auricular, en las que las aurículas no producen una contracción efectiva y sin embargo el funcionamiento del corazón **como bomba** sigue siendo bueno. Se estima que, en condiciones **normales**, las aurículas contribuyen en un 5-10% del volumen sistólico y, de ese modo, la contracción de los ventrículos es lo determinante para lograr la eyección de la sangre. Por el contrario, si son los ventrículos los que fallan (insuficiencia cardíaca), las aurículas asumen un papel más importante como bomba.

- Morfología de las células miocárdicas

Las células miocárdicas no están, como las esqueléticas, organizadas en fascículos con fibras paralelas. La primera impresión es que forman un **sincicio** (Fig. 12.27). Sin embargo, no hay continuidad entre los sarcoplasmas de dos células sino que están separadas por un **disco intercalar**. Este disco, ubicado siempre a nivel de las líneas Z, es una estructura de baja resistencia eléctrica que permite que las corrientes que se generen en una célula se propaguen a la célula siguiente. Así, pese a que el tejido cardíaco no es histológicamente un sincicio, se comporta como tal. En un músculo esquelético hay una terminal nerviosa y una unión neuromuscular en cada célula y si esa conexión se destruye, esa célula no se contrae y será estirada por la contracción de las células vecinas.

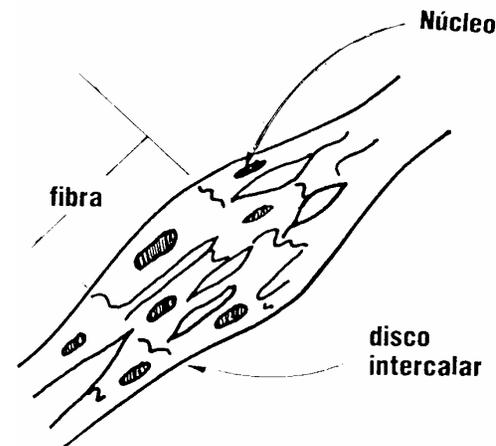


Fig. 12.27 ORGANIZACIÓN DE LAS CELULAS MUSCULARES MIOCÁRDICAS

En el músculo cardíaco basta que en una célula aparezca un potencial de acción para que la excitación se propague a las demás. La propagación se hará como en un axón o en una célula muscular esquelética.

- **Morfología de las células del sistema de conducción.** Las células de los nódulos sinusal y AV, así como las de los tractos internodales y el haz de His son histológicamente distinguibles de las células musculares cardíacas propiamente dichas. Así, en el nódulo sinusal hay un buen porcentaje de células P (pálidas), con menor proporción de fibrillas, mientras que las células de Purkinje del haz de His tienen una orientación lineal, formando un cordón en el que las conexiones, a través de los discos intercalares, se hace principalmente por los extremos.

- **Cómo y a qué velocidad conduce el sistema de conducción y el músculo cardíaco.** Estas estructuras conducen, como en cualquier tejido excitable, por despolarizaciones sucesivas a partir de un PA. En términos generales, como se dijo, la velocidad en el sistema de conducción es mayor que en el miocardio. Sin embargo, si observamos la Tabla 12.1 veremos que ésta varía en cada uno de los segmentos.

Podemos imaginar al sistema de conducción como una vía rápida, pero con algunas estaciones o puntos donde la velocidad baja (SA y AV). En las aurículas el sistema de conducción fue cuestionado y se pensó que la conducción se hacía por las propias fibras musculares de la aurícula. Hoy se acepta la existencia de tractos internodales como parte del sistema de conducción.

Tabla 12.1 Velocidades a las que conducen el sistema de conducción y el músculo cardíaco	
Estructura	Velocidad (m/s)
Nódulo SA	0,05
Tractos auriculares internodales	1
Nódulo AV	0,05
Haz de His	1
Red de Purkinje	4
Músculo ventricular	1

La secuencia sería: PA en el nodo sinoauricular → conducción por los tractos internodales y fibras auriculares → convergencia hacia el nódulo AV (tiempo de conducción en aurículas -100 ms) → despolarización y PA en nódulo AV (retraso de 100 ms por la baja velocidad del nódulo) → haz de His y red de Purkinje (tiempo: 80-100 ms)

- **Los potenciales de acción en el sistema de conducción y en el músculo cardíaco.** Usando microelectrodos intracelulares y voltímetros apropiados es posible hacer un registro de los PA en cada uno de los puntos señalados

en el párrafo anterior. A partir de un potencial de reposo, que varía con el tipo de célula entre -90 y -60 mV, se registran PA **parecidos** a los axonales y a los del músculo esquelético. La semejanza estriba en una despolarización brusca, un overshoot y una repolarización (Fig. 12.28). Sin embargo, todos los PA cardiacos tienen una duración mayor que los del axon o los del músculo esquelético. Para los PA del músculo cardiaco ventricular es de más de 200 ms. En este caso, la larga duración del PA esta vinculada a existencia de una fase del potencial conocida como meseta o *plateau*, que le da al PA una configuración totalmente nueva y llamativa. En esta figura también se puede ver una diferencia importante entre los PA que se registran en distintos lugares del corazón. El potencial de reposo del nódulo sinusal y AV no es plano u horizontal sino que tiene una cierta pendiente de despolarización. Este cambio en el Vm es lo que determina, como veremos mas adelante, el automatismo y que estos sean **potenciales marcapaso**.

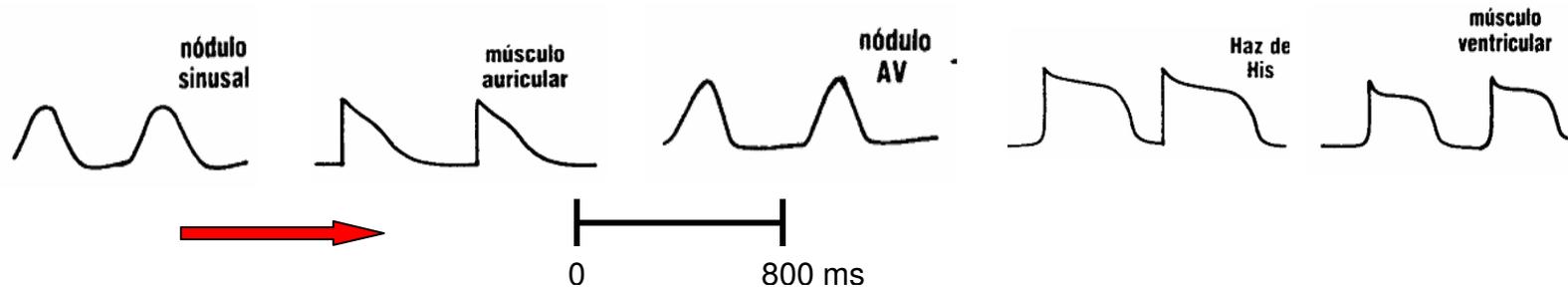


Fig. 12.28 LOS POTENCIALES DE ACCION EN LAS DISTINTAS CELULAS CARDÍACAS PRESENTAN CARACTERISTICAS PROPIAS. LA FLECHA INDICA EL ORDEN NORMAL DE PROGRESION DEL ESTIMULO

- Los PA del músculo cardiaco, los periodos refractarios y la contracción

La larga duración del PA ventricular es la clave para entender por qué una fibra miocárdica (¡y el corazón!) no suma ni tetaniza. Recuérdese que el periodo refractario absoluto de un tejido excitable (ver Fig. 10. 13), el periodo refractario absoluto coincide con la despolarización inicial y parte de repolarización, mientras que el periodo refractario relativo lo hace con lo que resta de la repolarización. Durante esta fase no es posible, con un estímulo umbral, lograr una segunda respuesta. Obsérvese la Fig. 12.29 y se verá que, en una fibra ventricular, el PA (y el periodo refractario) dura casi tanto como la contracción. **No hay ni suma ni tétanos porque los periodos refractarios lo impiden.**

Las conclusiones son evidentes: a) en un músculo cardíaco no es posible modificar su fuerza **por sumación**. Cambiando el "delay" entre dos pulsos de estimulación o aumentando la frecuencia de estimulación no se producirá, **por sumación**, más fuerza que en un ritmo normal. Veremos que hay aumento de la fuerza por aumento de la **contractilidad**, pero nunca sumación; b) es muy bueno que el corazón no sea capaz de tetanizar: una contracción sostenida eliminaría la capacidad del corazón de actuar como bomba cíclica.

- **Las fases del PA del músculo cardíaco y los canales iónicos.** En la Fig. 12.30 se muestra las fases en las que suele dividirse los PA cardíacos. Aunque muchas de estas fases están presentes en todos los tipos de fibras cardíacas, son muy notables en las **fibras ventriculares** y son:

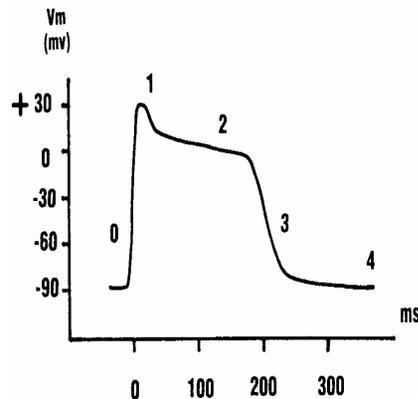


Fig. 12.30 FASES DEL PA EN UNA FIBRA DE MUSCULO VENTRICULAR CARDIACO

a) **Fase 0, de despolarización rápida**, que ocurre inmediatamente después que el V_m ha alcanzado el umbral. Esta es vinculada a la apertura de canales de Na^+ voltaje-dependientes, en ellos se cumple el ciclo de Hodgkin y pueden ser bloqueados por TTX. El aumento de la g_{Na^+} determina una corriente entrante de Na^+ , la despolarización y el "overshoot". La compuerta de Na^+ , cerrada durante el potencial de reposo, se abre en la fase 0 y se inactiva a un cierto potencial positivo.

b) **Fase 1, de repolarización temprana**. Puede ser atribuida, como en los axones, al cierre de los canales de Na^+ y el aumento, más lento, de la conductancia al K^+ . Hay indicios de que durante esta fase también habría un aumento de la conductancia al Cl^- . A este potencial (+) el Cl^- no está en equilibrio, tendiendo a entrar a la célula e induciendo que el V_m se acerque al potencial de reposo.

c) **Fase 2, de meseta**. Es lo que caracteriza al PA del músculo cardíaco y está vinculada a un canal muy particular: un **canal de calcio**. Es también un canal voltaje-dependiente, pero que se activa cuando la despolarización ha alcanzado niveles del orden de los -30 mV y que lentamente se inactiva en valores cercanos a los 0 mV. Si su efecto se ve luego que ha pasado la fase 0 y 1 es porque es un

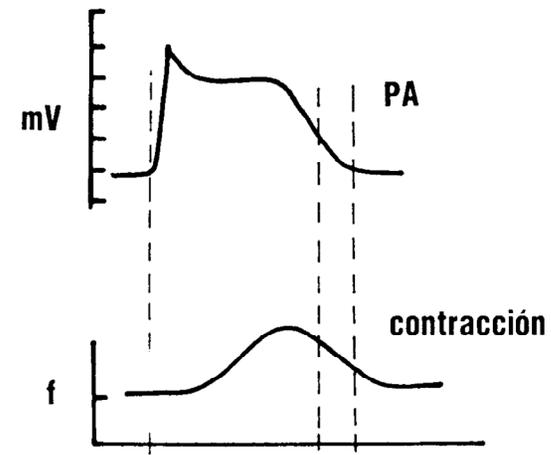


Fig.12.29 RELACION ENTRE LA DURACION DEL PA DEL MUSCULO VENTRICULAR Y LA DURACION DE LA CONTRACCION. EL PERIODO REFRACTARIO ABSOLUTOS (PRA) Y RELATIVO (PRR) CUBREN CASI TODA LA CONTRACCION, IMPIDIENDO QUE APAREZCA SUMACION

canal lento. Como se sabe, el Ca^{++} tiene siempre una tendencia a entrar a la célula gracias a su gradiente de concentración y a su gradiente eléctrico. Es una corriente entrante y tendería a llevar el V_m al potencial electroquímico de equilibrio del Ca^{++} . ¿Por que se produce una meseta y no un potencial creciente? Simplemente porque, al mismo tiempo que hay una corriente entrante de Ca^{++} hay una corriente saliente de K^+ . Aunque más lentamente que en otras células excitables, al mismo tiempo que se abrieron los canales rápidos de Na^+ , al comienzo del PA, se comenzaron a abrir los canales lentos de K^+ . En el overshoot, con una célula con IC (+) y un gradiente de concentración de K^+ orientado hacia el EC, hay una corriente saliente de K^+ . Una meseta perfecta, de 0 inclinación, indicaría que:

$$i_{\text{Ca}^{++}} = i_{\text{K}^+}$$

Sin embargo, durante la fase 2 el potencial tiende a acercarse al potencial de reposo, por lo que se puede decir que la corriente saliente de K^+ es mayor que la entrante de Ca^{++}

Los canales de Ca^{++} no son afectados por la TTX, pero si por sustancias específicas llamadas **bloqueantes de los canales de calcio** (Ver la Nota Aparte: LOS ANTAGONISTAS DEL CALCIO), actualmente de gran importancia en terapéutica.

c) Fase 3, de repolarización final, esta vinculado al cierre de los canales de Ca^{++} , a que la g_{K^+} ha llegado a su máximo y a la inactivación de los canales de Na^+ .

d) Fase 4, el potencial de reposo. Las corrientes entrantes son iguales a las salientes y el potencial se mantiene estable. Como vimos, esta condición no se cumple en las células de los nódulos sinusal y AV.

- El automatismo: una propiedad intrínseca del corazón: Un músculo esquelético, liberado de su inervación, no se contrae y, a la larga, se atrofia. Un músculo cardíaco, en las mismas condiciones, sigue latiendo mientras tenga un aporte sanguíneo apropiado. Hay que recordar que en un trasplante cardíaco se toma el corazón del donante y se lo conecta a las venas y arterias del receptor, pero no hay reinervación de ningún tipo. Si no son los nervios, si no es el neurotransmisor el que da la "orden" de comenzar la contracción, ¿quien lo hace? Como se ve en la Fig. 12.31 la línea que marca el potencial de reposo en una célula del nódulo sinusal (fase 4) no es totalmente horizontal: hay **prepotencial** determinado por una **despolarización progresiva**.

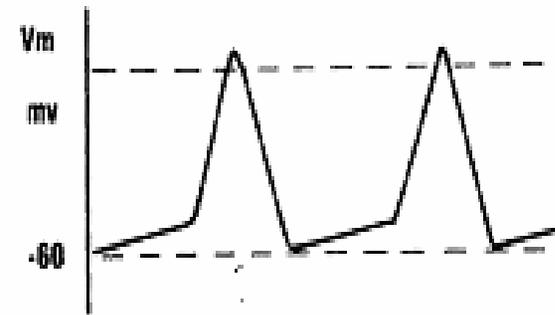


FIG. 12.31: AUTOMATISMO. EL POTENCIAL DE ACCION DE LAS CELULAS MARCAPASO PRESENTA UNA DESPOLARIZACION PROGRESIVA DE LA FASE 4, POR LO QUE, AL LLEGAR EL V_m AL UMBRAL, SE DISPARA UN PA.

Una vez que ha terminado la repolarización el V_m no queda estable sino que paulatinamente se acerca a cero. 0, lo que es lo mismo, al potencial umbral. Cuando llega allí, se dispara un nuevo PA y una nueva contracción. Entonces, las células que tienen prepotencial son células marcapaso porque su frecuencia espontánea de descarga induce a las otras a seguirla con su frecuencia.

El automatismo del nódulo sinusal determina la ritmicidad del tejido cardiaco y la periodicidad de la sístole y la diástole, por lo que se dice que el nódulo sinusal es el marcapaso natural del corazón. En condiciones patológicas en las que el nódulo sinusal deja de enviar sus impulsos, el nódulo AV toma el comando ya que tiene también automatismo y provoca ritmicidad. Por ultimo, pueden aparecer **marcapasos o focos ectópicos** (fuera de lugar) aun en las fibras de Purkinje ventriculares.

La frecuencia con que se produce el disparo de los PA es distinta en cada caso y, en ausencia de influencias externas, el ritmo que genera el nódulo sinusal es unos 60 latidos/min, el del AV es de 50 latidos/min y el que producen los locos ectópicos ventriculares es 40 latidos/min.

La despolarización progresiva de la Fase 4 de las células marcapaso se debe, por supuesto, a que la corriente entrante no es igual a la corriente saliente. Haciendo intervenir solo al Na^+ y al K^+ podría pensarse que la g_{Na^+} no es tan cerrada o la g_{K^+} no es tan abierta como se necesitaría para lograr la igualdad. Actualmente se piensa en la existencia de una reducción lenta y progresiva de la g_{K^+} que, en presencia de una cierta g_{Na^+} constante, lleva el V_m hacia el umbral.

- El ciclo cardiaco y el tipo de contracción del músculo cardiaco

Podemos decir, entonces, que el ciclo cardiaco se inicia cuando, en el nódulo sinusal, el V_m ha llegado al potencial umbral. La despolarización de la fase 4 coincide con la diástole (Ver la Nota Aparte del Cap. 9: EL CICLO CARDIACO) por lo que se la conoce también como **despolarización diastólica espontánea**. Con el comienzo del PA empieza la contracción ventricular, pero ocurre con las válvulas cerradas (contracción isovolumétrica o isométrica sistólica). Luego las válvulas se abren y comienza el periodo de expulsión, el volumen ventricular disminuye, las fibras se acortan y la contracción tiende a parecerse a una contracción isotónica. En la Fig. 12.32 hay un modelo muy sencillo para explicar los distintos tipos de contracción durante la sístole.

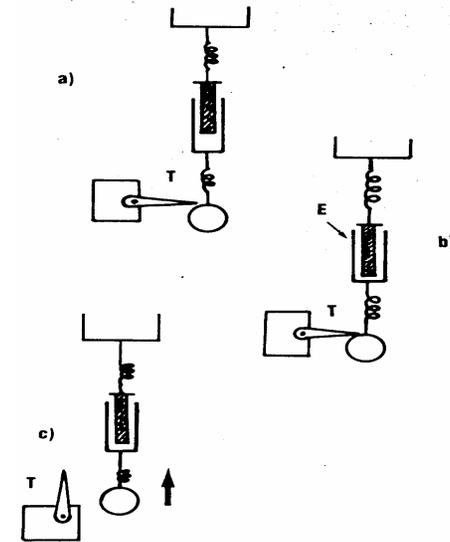


Fig. 12.32 MODELO PARA EXPLICAR LOS DISTINTOS TIPOS DE CONTRACCION DURANTE EL CICLO CARDIACO. A) EL MUSCULO NO ESTIMULADO TIENE TENSION PERO SU LONGITUD NO VARIA POR LA TRABA T (VALVULAS CERRADAS); B) EL ESTIMULO DETERMINA UNA CONTRACCION ISOMETRICA ; C) LAS VALVULAS SE ABREN (LA TRABA SE LIBERA) Y LA CONTRACCION SE ASEMEJA A UNA ISOTONICA

- La relación longitud-fuerza en el músculo cardiaco

Como en el músculo esquelético, se puede mar un trozo, una tira de músculo cardiaco y someterlo a estiramientos crecientes usando cargas crecientes. No hay un **Lo** previamente establecido por los puntos de inserción como en el esquelético, sino que el músculo cardiaco se estirara pasivamente en función de elementos muy emparentados entre si como el retorno venoso, la precarga y del volumen diastólico de fin de lleno. De ese modo se cumplirá la "**ley del corazón**" (Ver Cap. 9) y el corazón expulsará más sangre cuando le llegue más sangre. Por supuesto que su eficiencia disminuirá cuando el estiramiento es excesivo porque los filamentos gruesos y delgados han perdido parcialmente su interdigitación. Una revisión detallada de la curva de Frank- Starling será muy útil para terminar de entender este asunto.

- Factores que regulan el gasto cardiaco

Todo este análisis del comportamiento eléctrico y mecánico de las fibras cardiacas no debe hacernos olvidar que el corazón es una bomba que impulsa sangre a través del sistema circulatorio. El ajuste de la bomba a las necesidades circulatorias se hará por medio de actores intrínsecos y extrínsecos (ver Tabla 9.2) de los cuales señalaremos algunos a continuación.

1) **Regulación heterométrica** (hetero: distinto; métrica: medida, longitud). Es el ajuste de la fuerza de contracción que ya se analizó en la curva de Frank-Starling.

2) **Modificación de la frecuencia cardiaca.** El corazón recibe inervación simpática y parasimpático. Los nervios simpáticos, provenientes de las raíces T2 a T6 inervan tanto las aurículas como los ventrículos y sus sinapsis son adrenérgicas, con un orden de potencia ISO (isoproterenol) > NA (noradrenalina) > A (adrenalina) que permite identificar los receptores como **beta** (Ver la Nota Aparte en el Cap. 11: ESPECIFICIDAD DE LOS RECEPTORES ADRENERGICOS). La estimulación de los nervios simpáticos o la inyección de adrenalina produce un aumento de la frecuencia cardiaca a través, fundamentalmente, de una acción sobre el nódulo sinusal. En la Fig. 12.33 se ve el potencial de las células de este nódulo, con su prepotencial. Hay varias maneras como se puede cambiar la frecuencia de este marcapaso: a) a partir de un potencial fijo (circulo abierto en la figura), aumentando la pendiente del prepotencial, con lo que se llega antes al potencial umbral 1 (curva a) y la frecuencia aumenta; b) a partir del mismo potencial, disminuyendo la pendiente del prepotencial, con lo que la frecuencia disminuye (curva b)

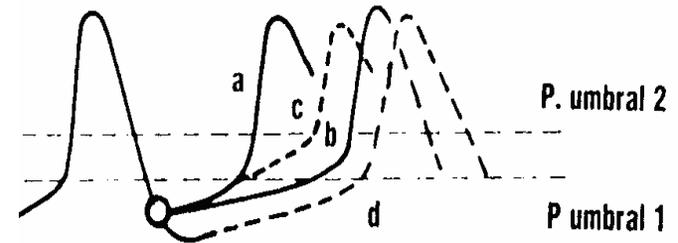


Fig. 12.33 MANERAS EN QUE SE PUEDE VARIAR LA FRECUENCIA DE DESCARGA DEL NODULO SINUSAL (explicación en el texto)

c) a partir del mismo punto y con la misma pendiente de la curva a), hay un aumento del umbral, se tarda más en llegar al potencial umbral 2 y la frecuencia baja (curva c); d) la repolarización lleva el V_m a un valor más negativo (hiperpolarización) y, con la misma pendiente de a) y c), se tarda más en llegar al potencial umbral y la frecuencia disminuye.

- El estímulo adrenérgico actúa principalmente por medio del mecanismo a), el aumento de la pendiente de despolarización.
- El AMPc es el segundo mensajero de esta acción **cronotrópica positiva** de las terminales adrenérgicas, por lo que todas las sustancias que inhiben la fosfodiesterasa, como la **teofilina**, aumentarán la frecuencia cardíaca y producirán taquicardia.
- La inervación parasimpática llega a través del nervio vago, que inerva preferentemente los ventrículos, actuando a través de receptores colinérgicos del tipo muscarínico. La estimulación del vago tiene un efecto bradicardizante. La **atropina** es una sustancia que compite con la acetilcolina por los receptores muscarínicos. Su inyección determina un aumento de la frecuencia cardíaca.
- La estimulación vagal y la acetilcolina produce hiperpolarización y una reducción de la pendiente (curva d en la Fig. 13.33) como veremos enseguida, tanto la adrenalina como la acetilcolina tienen, aparte de su efecto sobre las células marcapaso, efectos directos sobre las fibras miocárdicas.

- Relación entre la duración del PA y la frecuencia cardíaca

Un aumento de la frecuencia cardíaca implica, por supuesto, una reducción en el tiempo que media entre PA y PA (duración del potencial de reposo para las células miocárdicas y duración de la despolarización diastólica espontánea para los marcapasos) y también del tiempo entre contracción y contracción. Podría ocurrir que este acortamiento determinase que el estímulo que daría origen al nuevo PA caiga cuando el primero no ha terminado y, al caer sobre el periodo refractario, quedase bloqueado. Lo cierto es que experimentalmente puede estimularse un músculo cardíaco hasta con frecuencias superiores a los 300 latidos/min (5 PPS) y no aparece bloqueo y tampoco suma.

Lo que ocurre es que la duración de los PA en el músculo cardíaco cambia con la frecuencia: a mayor frecuencia, menor duración de los PA del músculo cardíaco y las células del sistema de conducción. Así, a frecuencias bajas la duración del PA es de 200 ms pero se reduce a 170 ms para frecuencias del orden de los 150 latidos/min y a 130 ms para frecuencias del orden de los 300 latidos/min. En estos casos hay una reducción en el tiempo de repolarización.

Esta es otra diferencia con el músculo esquelético, ya que allí los PA son breves y duran siempre lo mismo.

3) Contractilidad. La adrenalina y la acetilcolina tienen, aparte de su efecto sobre las células marcapaso y la frecuencia, efectos directos sobre la **contractilidad** de las fibras miocárdicas. Un aumento de la contractilidad se define como "un aumento de la fuerza de la fibra miocárdica independiente de los cambios en la precarga y la postcarga". Este aumento de la contractilidad se define como "un **aumento de la fuerza de la fuerza de la fibra miocárdica independiente de los cambios en la precarga y la postcarga**".

Este aumento de la fuerza contráctil recibe el nombre de efecto inotrópico positivo (ino: fibra; tropo: dirigido a; efecto propio de la fibra). ¿Cómo se ve, como se demuestra este efecto? Pues, por ejemplo, estudiando el comportamiento de una preparación de corazón aislado y perfundido en condiciones de precarga, postcarga y frecuencia de contracción constante. Se dirá que hay un efecto inotrópico positivo cuando se observa un aumento de la velocidad inicial de acortamiento de las fibras. La contractilidad también se puede estimar por la dP/dt , la pendiente del cambio de presión. Cuanto más empinada la pendiente de cambio de la presión ventricular, en esas condiciones, mayor será la contractilidad (Ver la Nota Aparte: LA dV/dt Y LA dP/dt).

El efecto inotrópico positivo de las catecolaminas está relacionado con el pasaje de Ca^{++} a través de la membrana celular, su liberación por el retículo sarcoplásmico y su papel en la contracción de sarcómero. Los PA viajan por la membrana celular y los túbulos T. Durante la meseta del PA se abren los canales de Ca^{++} voltaje dependientes, lo que hace penetrar Ca^{++} al sarcoplasma. Este primer aumento del a. Ca^{++} intracelular provoca, a su vez, la apertura de **canales de calcio-calcio dependientes** en el retículo sarcoplásmico, con lo que se produce el gran aumento de la concentración de Ca^{++} libre en el sarcoplasma y se inicia la contracción.

Habrá un aumento de la contractilidad cada vez que haya un aumento en la **velocidad** con que se cumplen los ciclos de los puentes cruzados y eso está en relación con la velocidad con que el Ca^{++} penetra en el sarcoplasma. Se puede decir, entonces, que la contractilidad depende de la **intensidad de la corriente de Ca^{++}** , que depende, a su vez, del número de canales de Ca^{++} que permanecen abiertos.

Los **agonistas beta -adrenérgicos y el AMPc**, su segundo mensajero, actúan modulando el flujo de Ca^{++} a través de la membrana celular, aumentando la contractilidad.

Los **antagonistas del calcio** producen una disminución de la contractilidad. La acetilcolina tiene un leve efecto inotrópico negativo.

- Efecto inotrópico positivo de la ouabaina

La **ouabaina**, nuestro conocido inhibidor de la bomba de Na^{+}/K^{+} a través de la inhibición de la ATPasa, tiene un efecto inotrópico positivo. Hace ya más de 200 años que la digital (con la cual la ouabaina, aunque proveniente de una planta distinta, está emparentada), se viene usando en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, pero es solo en los últimos años que se ha

empezado a entender su modo de acción. Una idea es que la entrada pasiva de Na^+ a las células miocárdicas se haría utilizando un carrier o transportador que funciona acoplado con Ca^{++} (entra Na^+ y sale Ca^{++} : es un contrartransporte), que la ouabaina y el resto de los glucósidos cardiotónicos inhiben la salida **activa de Na^+** por la bomba de Na^+/K^+ , lo que determina un aumento de la concentración de Na^+ intracelular. Esto produce una disminución del gradiente de Na^+ y de su influjo, lo que produce una disminución del eflujo de Ca^{++} , prolongándose el estado de alto Ca^{++} intracelular, lo que provoca un aumento de la contractilidad.

- La energía para el músculo cardiaco

Su energía proviene de la hidrólisis del ATP, que ocurre casi exclusivamente en aerobiosis. Como en el músculo esquelético, la fosfocreatina es una fuente de ATP, pero aquí el glicógeno es una reserva de glucosa relativamente poco importante. El músculo cardiaco utiliza con preferencia **ácidos grasos** como fuente de energía y solo en segundo lugar usa la glucosa.

FIBRAS O POTENCIALES DE RESPUESTA RAPIDA Y FIBRAS O POTENCIALES DE RESPUESTA LENTA EN EL CORAZON

Como se vio e en la Tabla 12.1, las fibras del nódulo sinusal y AV conducen más lentamente que las fibras del haz de His y sus ramas, que las fibras de la red de Purkinje y que las fibras del músculo auricular y ventricular. Esa diferente velocidad de conducción se corresponde con potenciales de acción también diferentes, como se ve en la Fig. 12.28. Eso hace necesario que, cuando se hable de fibras o potenciales "cardíacos" se especifique si se trata de *fibras o potenciales de respuesta rápida* y *fibras potenciales de respuesta lenta*. La Tabla 12.2 es un resumen de estas propiedades. El Vreposo y la dV/dt están íntimamente relacionados, de modo que una despolarización subumbral de una fibra rápida disminuye la dV/dt de la fase 0 y la velocidad de conducción. Se piensa que en las fibras lentas la despolarización ocurre casi exclusivamente por la apertura de canales de Ca^{++} voltaje-dependientes.

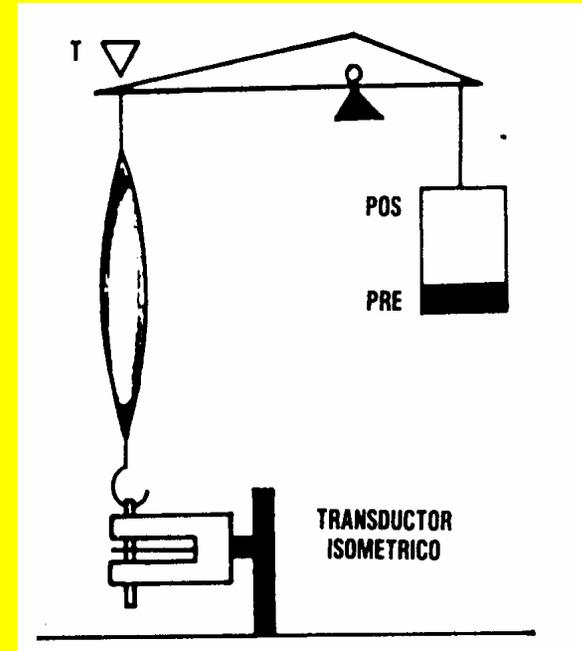
Tabla 12.2 PROPIEDADES DE LAS FIBRAS RÁPIDAS Y LENTAS EN EL MÚSCULO CARDÍACO

Característica	Respuesta rápida	Respuesta lenta
Vreposo	-90	-60
Fase 0	dV/dt alto	dV/dt bajo
Velocidad de conducción	alta	baja
Fase 2	larga	corta
Fase 4	Estable	Despolarización progresiva
Sensible a	TTX	Ca antagonistas
Estructuras	m. auricular m. ventricular Haz de His y sus ramas. Red de Purkinje	Nódulo sinusal Nódulo AV Fibras rápidas lesionadas

CONTRACCIÓN ISOTÓNICA Y CONTRACCIÓN CONTRA CARGA (POSTCARGA)

La contracción mas sencilla de medir es, sin duda, la isométrica. Sin embargo, no siempre reproduce las condiciones fisiológicas y se debe recurrir a sistemas de registro isotónico. Ahora bien, uno sabe que la **velocidad** con que se puede mover el antebrazo y levantar un peso depende de los kilos que tenga ese peso: a menor peso mayor velocidad. Del mismo modo, en la sístole cardiaca hay una fase isométrica y luego, abiertas las válvulas, una isotónica. La velocidad con que las fibras miocárdicas se acorten depende de los factores que conocemos como **postcarga**: a mayor postcarga menor velocidad. Con un trozo de músculo cardiaco se puede, experimentalmente, hacer las cosas así:

- 1) Colocar el músculo en el sistema que muestra la figura. El peso PRE (precarga) estirara el músculo a la longitud de trabajo deseada, pero la traba T se lo impide. 2) Se agrega el peso POS (postcarga) y se libera la traba. 3) Estimulado el músculo, la contracción comienza con una fase isométrica hasta que la fuerza es mayor que la POS, con lo que sigue una fase isotónica. Variando POS se puede lograr una familia de curvas de velocidad de acortamiento en función de POS y donde cada curva corresponda a un valor de PRE. Obviamente, la mayor velocidad de acortamiento se logrará con $POS = 0$ y se la llama V_{max} . Como no se puede, experimentalmente, lograr sistemas que funcionen sin postcarga, la V_{max} se obtiene por extrapolación. La V_{max} es muy buen índice de la contractilidad: a mayor V_{max} , mayor contractilidad.



FIN DE LA PARTE 3 DEL CAPITULO 12 - CONTINUA PARTE 4

Capítulo 12 parte 4/4

12.8 EL MÚSCULO LISO

Frente a la complejidad y maravilla funcional del músculo estriado, el músculo liso luce como desorganizado, con potenciales erráticos, marcapasos móviles, contracciones irregulares, etc., lo que hace que muchas veces se le preste poca atención. Sin embargo, hay que entender que es sobre los músculos lisos y no sobre el esquelético o cardíaco donde el médico, en su práctica diaria, actúa más frecuentemente. Se inyectará adrenalina o un sucedáneo para relajar un músculo bronquial contraído en el asma, atropina y sus derivados para impedir la contracción espasmódica del músculo intestinal o se indicará un vasodilatador ante una hipertensión arterial. Este solo enunciado también coloca al músculo liso como algo muy sensible a los agentes farmacológicos externos. A continuación describiremos las principales características del músculo liso y sus diferencias con los músculos estriados.

- Funciones del músculo liso

Por su organización y función, los músculos lisos se dividen en **músculo liso unitario o visceral** y **músculo liso multiunitario**. El nombre de unitario deriva del hecho de que, a partir de un foco o centro marcapaso que genera un PA, la contracción se propaga a todas las células que conforman el músculo, que se comporta como una unidad. Son unitarios los músculos del intestino, los bronquios, las arteriolas, los uréteres, el útero, etc. Estos músculos reciben inervación nerviosa, pero tienen una actividad automática que genera su **tono**, aun en ausencia de una actividad sináptica. Por el contrario, la iniciación de la contracción en los músculos multiunitarios depende, como en el músculo esquelético, de la llegada de un estímulo nervioso o de los agonistas correspondientes. El músculo ciliar (el que modifica el radio de curvatura del cristalino), el músculo del iris y el de las grandes arterias, son multiunitarios.

Lo que sigue estará dedicado al músculo liso visceral que rodea una víscera hueca y donde su contracción o relajación determina un cambio en el diámetro del órgano (Ver la Nota Aparte: LOS MUSCULOS INTRINSECOS DEL OJO).

INDICE. Parte 4	Página
12.8 EL MÚSCULO LISO	38
- Funciones del músculo liso	38
- Organización del músculo liso unitario	39
- Inervación del músculo liso	39
- Curva contracción-relajación en el músculo liso	39
- Relación entre los potenciales de acción y la contracción	40
- Relación longitud-fuerza y automatismo por distensión	40
- Los filamentos en el músculo liso visceral	41
- Los PA y el Ca ⁺⁺ en la contracción del músculo liso	41
- El tono del músculo liso y su regulación	41
ELECTROCARDIOGRAMA	41
Preguntas y problemas	47

- Organización del músculo liso unitario

La forma en que el músculo liso unitario está organizado varía en cada órgano. En las vísceras huecas se disponen en capas donde las células forman haces. Las células son fusiformes, con un núcleo central y su largo también depende del órgano: son muy cortas en las arteriolas y largas (0,5 mm) en el útero. Las células se encuentran en contacto unas con otras a través de estructuras llamadas **nexos** que los hacen funcionar como sincicio.

La membrana celular tiene invaginaciones que recuerdan a los túbulos T, pero mucho menos desarrollados. Del mismo modo, hay un retículo sarcoplásmico, pero pequeño. Aunque hay estructuras equivalentes a las líneas Z, éstas no se ordenan transversalmente y, claro, no dan el aspecto estriado del músculo esquelético y cardíaco.

- Inervación del músculo liso

Los músculos lisos reciben inervación a través del sistema nervioso autónomo, por lo que no pueden ser gobernados por la voluntad. Por lo general, todos los músculos lisos reciben doble inervación (simpática y parasimpática) pero la función que haga cada una depende de cada órgano. Así, la descarga simpática produce una vasoconstricción periférica y una bronco dilatación, mientras una descarga parasimpática aumenta la contracción intestinal y produce vaso dilatación periférica. No hay una placa terminal tan claramente definida como en el músculo esquelético y la terminal nerviosa simplemente se apoya sobre la fibra muscular lisa. Muchas veces se pueden ver terminales que tienen varicosidades y que una misma terminal cruza varias fibras.

- Curva contracción-relajación en el músculo liso

Aislar un trozo de intestino de rata, por ejemplo, sumergirlo en una solución Ringer oxigenada y medir

LOS MUSCULOS INTRINSECOS DEL OJO

El **músculo ciliar** y los **músculos del iris** son músculos lisos multiunitarios, no funcionan como sincicio y, por lo tanto, la estimulación de una célula no determina la contracción de todos como en el músculo liso visceral. Para que se inicie su contracción se necesita, como en el músculo esquelético, la llegada de un PA por vía nerviosa, pero aquí una misma fibra recibe inervación de más de una neurona. El iris funciona como diafragma, regulando el paso de luz hacia la retina y el diámetro de la pupila depende de la acción de dos músculos lisos: uno, dispuesto circunferencialmente, que se contrae (la pupila se achica: miosis) por acción parasimpática. El otro, dispuesto radialmente, se contrae (la pupila se dilata: midriasis) por acción simpática. El músculo ciliar regula la curvatura del cristalino. Es importante conocer que el cristalino es elástico y en la visión lejana está estirado (mayor radio de curvatura) por la tensión de la zónula de Zinn la que, a su vez, es mantenida tensa por un músculo ciliar no contraído. En la visión cercana el músculo ciliar se contrae, se acercan los puntos de inserción de la zónula y el cristalino se hace más esférico (disminuye su radio de curvatura). El músculo ciliar se contrae por acción parasimpática. Los músculos intrínsecos del ojo son muy sensibles a los agonistas y antagonistas del sistema nervioso autónomo instilados en el ojo. En oftalmología es habitual usar gotas de derivados de la atropina, un bloqueante de los receptores muscarínicos de la acetilcolina, con los que se logra midriasis, lo que permite ver la retina con el oftalmoscopio. También hay pérdida de la acomodación, por parálisis del músculo ciliar.

su contracción con un transductor es un procedimiento muy sencillo. El primer problema que se encuentra, sin embargo, radica en que el músculo liso visceral nunca presenta una relajación completa y la "línea de base" del trazado no es una línea recta horizontal sino una sucesión de pequeñas contracciones espontáneas. Al llegar el estímulo, ya sea eléctrico, hormonal o farmacológico, se produce una contracción seguida de una relajación, para volver a aparecer luego las contracciones espontáneas. La duración de la contracción-relajación es muy variable, pero por lo general es más prolongada que la del músculo esquelético o cardíaco, llegando a durar varios segundos.

- Relación entre los potenciales de acción y la contracción: acoplamiento excitación-contracción

Como en el músculo esquelético, en el músculo liso visceral hay sacudidas simples, sumación y tétanos, indicando que el tiempo que duran los PA y los períodos refractarios son más cortos que el tiempo que dura el proceso de contracción-relajación. Las diferencias con los PA de músculo esquelético y cardíaco son: 1) No hay un auténtico potencial de reposo sino que éste **oscila** alrededor de -50 mV; 2) El PA de estos músculos dura unos 50 ms, comparado con 5 ms en el esquelético y 200 ms en el cardíaco; 3) Hay prepotenciales marcapasos, como en el sistema de conducción cardíaco, pero no están localizados en un grupo de células sino que cualquier célula de músculo puede, en un momento dado, convertirse en marcapaso. Las evidencias indican que, incluso en la despolarización inicial, los PA del músculo liso están relacionados con canales de Ca^{++} y no de Na^{+} como en los músculos estriados.

La ausencia de Ca^{++} en el medio y los inhibidores de los canales de Ca^{++} no sólo disminuyen la contracción sino que disminuyen también la amplitud de los PA, como lo haría la TTX en el músculo esquelético.

La contracción comienza, en estos músculos, mucho después de que el

LOS BLOQUEADORES DE LOS CANALES DE CALCIO O CALCIO-ANTAGONISTAS

Los cambios en la concentración de Ca^{++} intracelular en respuesta a un estímulo colocan a este ion, al igual que el AMPc y otras sustancias, como segundo mensajero son capaces de transferir las señales extracelulares a los sitios que producen un cambio en la actividad celular. La acción no es directa sino a través de su unión a proteínas fijadoras como la calmodulina y la troponina. El Ca^{++} IC interviene en la contracción del músculo liso y estriado, en la secreción de insulina y muchas otras hormonas, en la regulación de permeabilidad al Na^{+} y al K^{+} , en el funcionamiento de los microtúbulos, etc. Las maneras por las cuales la concentración de Ca^{++} IC puede aumentar son: a) Aumentando la permeabilidad de la membrana al Ca^{++} , no a través de los canales específicos sino de la membrana misma ("leak" hacia adentro de Ca^{++}); b) Disminuyendo la salida de Ca^{++} por la bomba de Ca^{++} o por los mecanismos pasivos que dependen de la bomba de Na^{+}/K^{+} , como el intercambio Na^{+}/Ca^{++} señalado al hablar de la ouabaina; c) Aumento de la liberación de Ca^{++} de los depósitos intracelulares, como el reticulosarcoplásmico; d) Aumentando el influjo transitorio de Ca^{++} que ocurre por la apertura de los canales de Ca^{++} voltaje-dependientes, los agonistas dependientes o los calcio dependientes. Es sobre este mecanismo d) que los inhibidores de los canales de calcio o calcio antagonistas tienen la mayor acción. En el músculo liso vascular, sustancias como el verapamil, la prenilamina o la nifedipina imitan el efecto de colocar la arteria en una solución libre de Ca^{++} , produciendo relajación y vasodilatación, un efecto que puede ser revertido. Estos efectos son notables y claros en órganos aislados, pero su acción en un animal entero dependerá de su efecto, sí, pero también de los mecanismos compensadores que se pongan en juego. Actualmente las dos indicaciones más importantes de los bloqueadores del Ca^{++} son la angina de pecho y la hipertensión arterial.

PA se ha disparado e incluso ha terminado. Usualmente el pico de la contracción está unos 500 ms atrasado con respecto al pico del PA.

Estas características justifican la sumación y el tétanos del músculo liso. La frecuencia de estimulación con que se logra el tétanos es obviamente más baja que en el esquelético, ya que la curva contracción-relajación es muy prolongada.

- Relación longitud-fuerza y automatismo por distensión

La capacidad que tiene un músculo liso visceral de estirarse pasivamente es enorme. Piénsese solamente lo que puede albergar un intestino, el útero durante el embarazo o la vejiga llena de litros de orina. No es posible, en esas condiciones, hablar de una longitud óptima o lo determinado por los puntos de inserción. Experimentalmente sí, modificando la carga y el estiramiento, es posible lograr una longitud con la que la fuerza activa desarrollada sea máxima.

El comportamiento del músculo liso visceral es más plástico que elástico, más como plastilina que como resorte. Esta **plasticidad** del músculo liso no impide la aparición de un fenómeno muy propio como es la aparición de PA y contracción en respuesta a un estímulo. La elongación de las fibras musculares del intestino, por ejemplo, ocurre fisiológicamente por la llegada del bolo alimenticio que dispara el automatismo de esas células, la actividad peristáltica y el progreso del contenido intestinal.

- Los filamentos en el músculo liso visceral

No hay aquí un sarcómero claramente definido como en los músculos estriados pero las proteínas contráctiles actina y miosina son, con algunas diferencias bioquímicas, las mismas. La contracción ocurre por formación de puentes cruzados, deslizamiento e interdigitación de los filamentos. La actividad atepéasica de las cabezas de la miosina parece ser menor que en los músculos estriados, lo que explicaría la lentitud de la contracción. Es importante señalar que el músculo liso es rico en **calmodulina**, una proteína (pm 17000) con capacidad de fijar Ca^{++} que cumpliría el papel de la TNC del músculo esquelético

Los PA y el Ca^{++} en la contracción del músculo liso C

Como en todos los tejidos excitables, los PA viajan por la membrana celular. En estos músculos la despolarización determina la apertura de canales de Ca^{++} voltaje-dependientes en la membrana celular, el Ca^{++} entra a la célula a favor de su gradiente electroquímico, aumenta la concentración de Ca^{++} libre en el sarcoplasma y se inicia la contracción. Hay también liberación de Ca^{++} del reticulosarcoplásmico pero por su escaso desarrollo se puede suponer que la mayoría del Ca^{++} proviene del extracelular. Del mismo modo, para que la concentración de Ca^{++} baje y la contracción cese, hay que pensar en las bombas de Ca^{++} de la membrana celular y del RS y también en las proteínas fijadoras de Ca^{++}

- El tono del músculo liso y su regulación

Las oscilaciones del potencial del reposo generan, como se dijo, contracciones espontáneas que mantiene al músculo haciendo una fuerza o tensión permanente llamada **tono**. Es a través del tono que el músculo liso visceral mantiene el diámetro de las vísceras huecas frente a la presión que ejerce su contenido. Esta actividad persiste en músculos lisos aislados (es una función intrínseca) y es fisiológicamente **modulada** por la descarga adrenérgica o colinérgica. Así, las arteriolas periféricas están siempre ligeramente estrechadas por acción simpática y el bloqueo de los receptores alfa-adrenérgicos produce vasodilatación, disminución de la resistencia periférica y disminución de la presión arterial. La intervención del Ca^{++} en el mantenimiento del **tono** del músculo liso es evidente ya que los bloqueadores de los canales de Ca^{++} , como el verapamil, induce una disminución de la frecuencia de las contracciones espontáneas y el tono del músculo intestinal y vasodilatación

ESPECIFICIDAD DE LOS RECEPTORES BETA ADRENERGICOS

Hasta hace algunos años los asmáticos solamente tenían el recurso de inyectarse o inhalar adrenalina, produciendo broncodilatación pero, al mismo tiempo, taquicardia. En la búsqueda de agentes más específicos, en especial para músculo bronquial, miocardio y músculo liso vascular, se encontró que los **receptores beta** se podían dividir en β_1 , sobre los cuales los agonistas específicos actúan sobre el corazón y β_2 , con acción broncodilatadora y vasodilatador. La adrenalina actuaría sobre ambos tipos de receptores, la dobutamina sería de acción preferencialmente **beta 1**, con efecto inotrópico positivo, mientras el salbutamol sería **beta 2**, un broncodilatador selectivo. Esta división por acción de agonistas selectivos se ve reforzada por el hallazgo de inhibidores específicos. Mientras el propranolol es no selectivo ya que inhibe los efectos beta 1 y beta 2 de los agonistas, drogas como el atenolol son inhibidores beta 1 selectivos, con acción cardiaca. Debe recordarse que la existencia de un tipo de receptor en un determinado órgano no impide la presencia del otro tipo de receptor: simplemente dice que en ese órgano **predomina** un cierto tipo. El progreso en este campo de los receptores ha sido enorme y el estudiante deberá aprender, en Farmacología, la distribución precisa y su indicación terapéutica al actuar sobre vasos (hipertensión), sobre corazón (contractilidad y frecuencia) o bronquios (asma). Un tema a conocer es si cada uno de ellos tiene o no ISA (Intrinsic Sympathomimetic Activity, indicando si además de su acción bloqueante sobre los beta tiene alguna acción estimulante simpática.

LAS PROTEINAS SECUESTRADORAS DE CALCIO

Como se vio en los párrafos anteriores, el calcio es el segundo mensajero del PA en el músculo y su liberación ocurre desde el RS. Para una contracción sostenida se necesita una concentración de Ca^{++} también sostenida, pero para un movimiento, en que hay tanto contracción como relajación, se necesita que la concentración de Ca^{++} disminuya del citosol muy rápidamente. De ello se encargan las bombas de Ca^{++}/Na^+ , las bombas Ca^+/ATP y las proteínas secuestradoras de Ca^{++} . Bastará nombrar dos: la **calmodulina** y el **fosfolamban**. Ambas tienen alta afinidad por el Ca^{++} pero es curioso ver que el fosfolamban no fosforilado inhibe la bomba de Ca^{++} del RS. Un tema interesante es el de la búsqueda de inhibidores de la fosfolamban, con acción sobre la contractilidad miocárdica y su aplicación en la insuficiencia cardiaca.

EL ELECTROCARDIOGRAMA

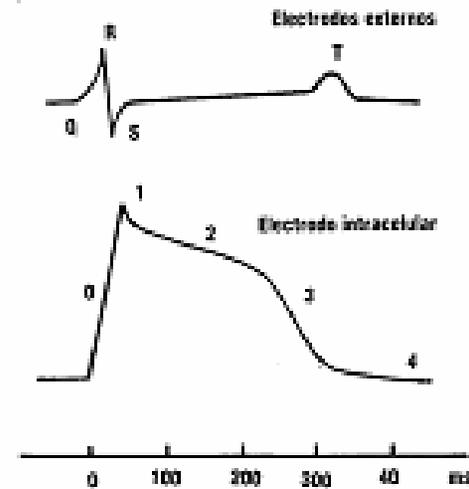
"Carl J. Wiggers, en el prefacio de su libro Principles and Practice of Electrocardiography, publicado en 1929, decía: *...desafortunadamente, el entrenamiento del personal médico en el uso de tal aparato y la interpretación inteligente del electrocardiograma no guarda relación con el aumento de su demanda. Pocos cursos de electrocardiografía son incluidos en los currícula de pre y postgrado en las escuelas de medicina, de manera que la oportunidad para una instrucción sistemática está decididamente restringida. Muchos años más tarde, el problema señalado por Wiggers no muestra signos de mejorar*".

Charles Fisch

Journal of the American College of Cardiology, 14: 1127, 1989

El electrocardiograma (ECG) es, sin duda, el método instrumental de diagnóstico de uso más frecuente en la práctica médica. El estudiante y el médico sentirán la angustia de tener en sus manos una herramienta muy poderosa pero cuya interpretación parece estar limitada a algunos elegidos de los dioses llamados cardiólogos. Un ECG anormal puede ser el primer indicio de un problema cardíaco actual pero también hablarnos del pasado del paciente (un infarto de miocardio antiguo, por ejemplo) y de su futuro (una hipertrofia izquierda en un hipertenso). El ECG es el registro, en la superficie del cuerpo, de los potenciales de acción que ocurren a nivel de las células miocárdicas.

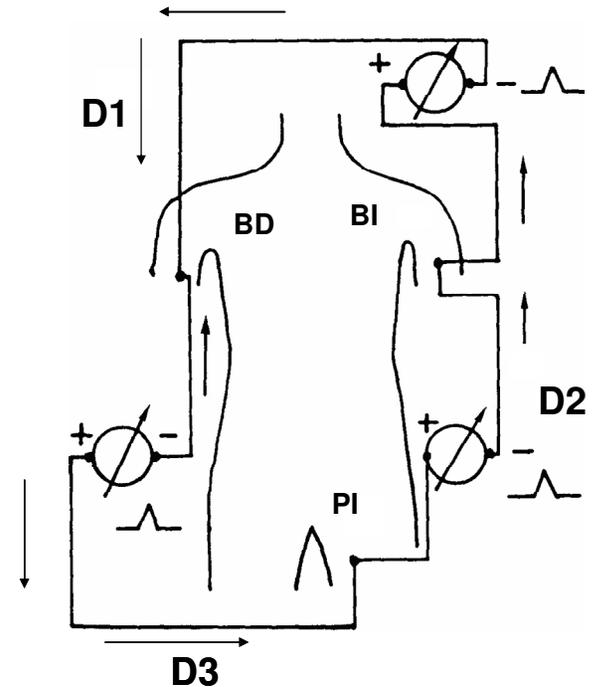
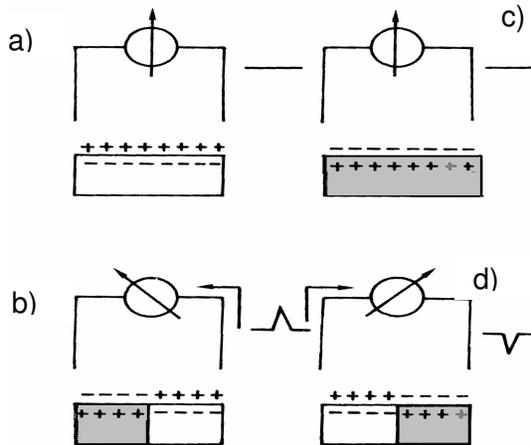
En la figura de la derecha se compara el registro de los potenciales de acción en un trozo de músculo ventricular usando dos electrodos externos con el que se obtiene usando un microelectrodo intracelular. Obsérvese que el complejo ORS coincide con las fases 0 y 1 del registro intracelular mientras la onda T coincide con la fase 3. Si consideramos que los líquidos corporales, tanto intra como extracelulares, son soluciones electrolíticas conductoras, es fácil imaginar que estos potenciales pueden ser registrados en la superficie del cuerpo. El problema es **cómo**. Si un PA tiene una amplitud de alrededor de 100 mV, los potenciales de origen cardíaco en la superficie corporal no pasan de 1-2 mV. A principios de este siglo, sin amplificadores de ningún tipo, el registro fiel era casi imposible hasta que Willem Einthoven utilizó el galvanómetro de cuerda desarrollado por C. Ader unos años antes.



Este galvanómetro (un alambre muy delgado en un poderoso campo magnético) y su sistema óptico de registro formaban un aparato enorme, por lo que Einthoven, por consejo de J. Bosscha, su maestro, lo conectó con los pacientes del hospital de Leiden (Holanda), ubicado a un kilómetro y medio de su laboratorio de fisiología, por hilos telefónicos. De allí que el trabajo de Einthoven, publicado en 1906, se haya titulado "Le télécardiogramme".

Un galvanómetro necesita dos polos o puntos de conexión y Einthoven eligió tres combinaciones o **derivaciones**. En la primera derivación (**D1**), un terminal del electrocardiógrafo está conectado al brazo izquierdo (**BI** en castellano o **LA** en inglés) y el otro al brazo derecho (**BD** o **RA**). En la segunda derivación (**D2**), la conexión es entre **BI** y pierna izquierda (**PI** o **LF**) y en la tercera (**D3**) entre **BD** y **PI**. El problema es que cada derivación acepta dos posibilidades: en D1, por ejemplo, el (+) del galvanómetro en el BI y el (-) en BD o al revés, el (+) del galvanómetro al BD y el (-) al BI. El galvanómetro fue descrito en el Cap. 9 y la corriente "entra" por el (+) y "sale" por el (-) de modo que a nuestro gusto veremos el trazado hacia arriba o abajo, hacia la izquierda o hacia la derecha.

Einthoven, como a todos nosotros, le gustaba ver los fenómenos "hacia arriba" y conectó los cables como muestra la figura, obteniendo todos los QRS como una deflexión positiva

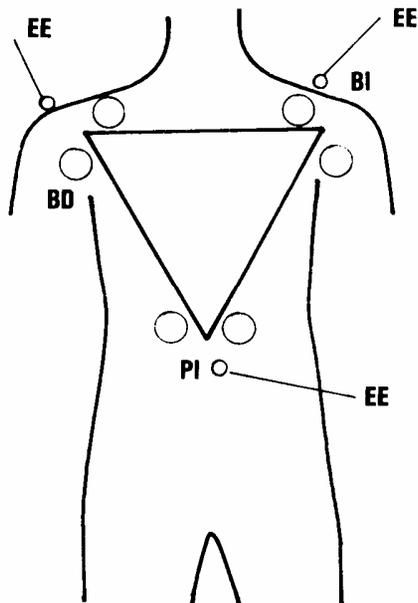
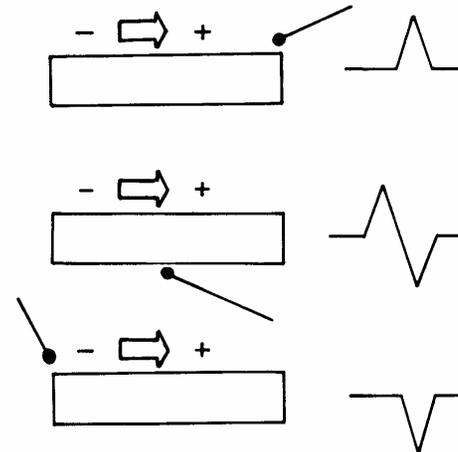


Para explicar por qué las cosas ocurren así debemos imaginar a todo el corazón como una única fibra que se va despolarizando progresivamente, siguiendo el orden establecido por el sistema de conducción. En la figura de la izquierda (a) se ve la fibra en reposo. Los dos electrodos externos son (+) mientras el interior celular es (-), no hay diferencia de potencial entre los electrodos y el galvanómetro marca 0.

En b) la zona sombreada corresponde a la parte de la célula despolarizada, con (-) afuera y (+) adentro. La diferencia de potencial entre los electrodos externos hace mover el galvanómetro en un cierto sentido y en el registro, porque nos gusta, se marca hacia arriba. En el panel c) de la figura toda la fibra está despolarizada, no hay diferencia de potencial y el galvanómetro vuelve a cero. Al comenzar la repolarización (panel d), vuelve a aparecer una diferencia de potencial ya que la zona repolarizada es ahora (+) afuera mientras que la zona a la que no llego aún la repolarización es (-) afuera. La aguja del galvanómetro se mueve y se ve una deflexión hacia abajo..

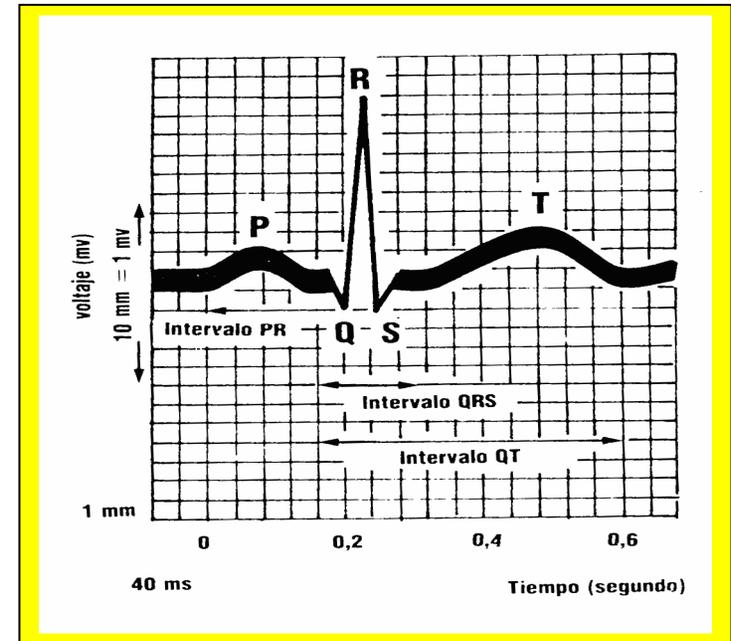
Esta explicación está basada en lo que se conoce como **teoría del dipolo**. Alternativamente se puede razonar usando un **electrodo explorador**. Imaginemos en la figura de la derecha que hay **un** electrodo sobre la fibra mientras el otro está alejado y conectado a tierra. Como dijimos en la Nota Aparte: LA VELOCIDAD DE CONDUCCION Y LAS ENFERMEDADES QUE AFECTAN LA MIELINA, el electrodo que "ve venir" la despolarización, el PA,

se conecta de modo que dé una deflexión positiva. Ahora la despolarización es un vector representado por la flecha. Si el electrodo está en el extremo derecho de la fibra, la deflexión será positiva, será bifásica si está en el medio y negativa (ve irse al vector) si está a la izquierda.



En base a estas consideraciones aceptamos que: a) en D1, BI se comporta como (+) y allí estará el electrodo explorador (EE), mientras que BD es (-); b) en D2, BI es (-) y PI es (+) y allí está el electrodo explorador; c) en D3, BD se comporta como (-) y PI como (+) y allí se ubica el electrodo explorador. El triángulo que se ha dibujado se llama **triángulo de Einthoven** y es la base para encontrar el **eje eléctrico** del corazón, de acuerdo a la proyección del vector cardíaco sobre cada derivación

En la figura de la derecha se puede ver el trazado de un ciclo cardiaco completo con: **onda P**, que corresponde a la despolarización auricular. La repolarización auricular (**T de la P**), que se inscribiría como una onda negativa, no se ve porque queda oculta en el **QRS** siguiente; **COMPLEJO QRS**, corresponde a la despolarización ventricular; **ONDA T**: corresponde a la repolarización ventricular. De acuerdo a lo que vimos sobre la despolarización progresiva, el dipolo y el electrodo explorador cabría esperar que la T fuera negativa, siempre que la repolarización, como es lógico y como se indicó al hablar de los dipolos, comenzara primero en el lugar que primero se despolarizó. La **T positiva** nos dice que en el miocardio ventricular, si la despolarización se hizo de endocardio a epicardio, la repolarización se hace de epicardio a endocardio. Las razones para este comportamiento "anómalo" son complejas, pero tienen que ver con la temperatura, presión, irrigación de una y otra zona. Una pregunta interesante es: ¿por qué P-O-R-S-T? Aunque Einthoven nunca lo dijo directamente, se supone que eligió las letras a partir de un centro 0, como se nombra, en geometría, los puntos de una curva. Los de una recta se nombran A, B, C, etc.



A partir de 1930, usando amplificadores (con tubos primero y de estado sólido después), el ECG se generaliza, se incorporan derivaciones (unipolares y precordiales) y a partir de Holter (1961) es posible hacer un ECG de 24 horas con una grabadora colgada de la cintura. Entonces, hacer un ECG y saber lo que es, es fácil. Saber lo que dice es saber medicina y eso ocurrirá en los años que el estudiante tiene por delante

LOS RECEPTORES ALFA ADRENERGICOS

Los receptores alfa adrenérgicos se clasifican en **alfa1** (α_1) y **alfa 2** (β_2), pero siguiendo un criterio diferente al usado al clasificar en 1 y 2 los betadrenérgicos. La estimulación de los terminales nerviosos que inervan el músculo liso de los vasos periféricos, por ejemplo, determina la liberación de noradrenalina (NA). Esta actúa sobre receptores alfa 1 ubicados en la membrana postsináptica, produciendo vasoconstricción y aumento de la presión arterial. Ahora, la NA que queda en la hendidura sináptica es en parte destruida y en parte **recaptada** por el botón presináptico. Para que esto último ocurra, claro, debe haber receptores específicos. Lo interesante es que la captación de NA por el receptor presináptico tiende a inhibir la liberación de NA. En otras palabras, si hay mucha NA en la hendidura, se liberará menos NA (retroalimentación negativa). A estos receptores presinápticos se los llama alfa 2 ¿Cómo se puede, fisiológicamente, producir vasodilatación y actuar en la hipertensión arterial?: a) con un inhibidor (antagonista) de los receptores alfa 1 (prazosin) o b) con un estimulante (agonista) de los receptores alfa 2 (clonidina). La fentolamina (inhibidor competitivo) y la tenoxicbenzamina (inhibidor no competitivo) que fueron señalados en el Cap. 4 actúan sobre alfa 1 y sobre alfa 2, por lo que son inhibidores no selectivos.

PREGUNTAS Y PROBLEMAS

Las siguientes preguntas pueden servir para que el estudiante, solo o con su grupo, discuta los contenidos y llegue a una respuesta basada en los conocimientos adquiridos en el capítulo. Al final están las reexpuestas.

Pregunta 1. En ausencia de inervación la actividad contráctil del músculo esquelético es nula mientras que en el corazón hay actividad espontánea. Explique la razón de esta diferencia.

Pregunta 2. En el corazón hay un sistema de conducción y fibras miocárdicas propiamente dichas. ¿Hay, entre ambos, una sinapsis?

Pregunta 3. Supongamos que un músculo esquelético está gobernado por unidades motoras con una relación 1:10 entre terminales nerviosas y fibras musculares y sabemos que no hay ni sumación espacial ni temporal en el PTT. a) ¿Hay algún tipo de facilitación en el músculo esquelético?; b) Los PPT generan PA en la membrana adyacente que, a su vez, determinan que aumente el Ca^{++} intracelular. ¿Muchos PTT y PA llevan la concentración intracelular de Ca^{++} a valores más altos que un solo PTT y un solo un PA?

Pregunta 4. a) En las contracciones del músculo esquelético hay sumación y reclutamiento y en el músculo cardíaco no. ¿Cuál es la razón de esta diferencia?; b) ¿La diferencia señalada antes tiene alguna relación con el calcio?; c) ¿No sería útil conseguir una droga que produjera una contracción tetánica en el corazón y obtener así mayor fuerza de contracción?

Pregunta 5). a) Entre el potencial de reposo de las fibras de músculo cardíaco, de las fibras de los nódulos sinusal y AV y de las fibras de músculo liso hay diferencias. Señale cuáles son esas diferencias y su importancia fisiológica; b) ¿Hay alguna manera de lograr que un "potencial de respuesta rápida" se convierta en un "potencial de respuesta lenta" y viceversa?; c) ¿Hay alguna manera de cambiar la frecuencia de una célula marcapaso?

AUTOEVALUACION

1) Supongamos que para que se contraiga un músculo esquelético interviene una neurona cerebral (N1), una interneurona espinal (N2) y una neurona del asta anterior (N3) de la que sale un axón que llega a la placa terminal (PT) y al músculo (M). En cada uno de esos lugares hay potenciales que le son propios (PG: potencial graduado; PA: potencial de acción; PPT: potencial de placa terminal) que ocurren en una cierta secuencia. Identifique el tipo de potencial y el orden correcto.

a) PG → PA → PG → PA → PG → PA → PTT → PA

M → PT → N3 → N2 → N1

b) PA → PA → PA → PA → PA → PA → PTT → PG

N1 → N2 → N3 → PT → M

c) PA → PG → PA → PG → PA → PG → PTT → PA

N1 → N2 → N3 → PT → M

d) PG → PA → PG → PA → PG → PA → PTT → PA

N1 → N2 → N3 → PT → M

e) PA → PA → PG → PA → PA → PA → PTT → PG

N1 → N2 → N3 → PT → M

2) Entre un PG neuronal y un PTT hay muchas similitudes, pero también diferencias. Señale la línea con las respuestas correctas.

	sumación	todo o nada	electrotónico
a)	PG	PTT	PG y PTT
b)	PG y PTT	PTT	PG
c)	PTT	PG	PG y PTT
d)	PG	PTT y PG	PG
e)	PG y PTT	PG	PG y PTT

3) La idea de que la sinapsis neuromuscular del músculo esquelético puede ser tanto excitatoria como inhibitoria es:

a) Cierta, ya que los receptores muscarínicos de la PT responden a la acetilcolina con $g_{K^+} > g_{Na^+}$ y los nicotínicos con $g_{Na^+} = g_{K^+}$

- b) Falsa, ya que los receptores muscarínicos de la PT responden a la acetilcolina con $gK^+ = gNa^+$ y los nicotínicos con $gNa^+ > gK^+$.
- c) Falsa, ya que hay sólo receptores muscarínicos que responden a la acetilcolina con $gNa^+ > gK^+$.
- d) Falsa, ya que hay sólo receptores nicotínicos que responden a la acetilcolina con $gNa^+ = gK^+$.
- e) Cierta, ya que hay receptores que responden a GABA con un aumento de la gCl^- y receptores nicotínicos que responden a la acetilcolina con $gNa^+ < gK^+$.
- 4) En una preparación de ciático-gastrocnemio de sapo, con una fase de contracción de 50 ms y una fase de relajación de 150 ms, se empieza a ver sumación cuando la frecuencia de los pulsos repetitivos se encuentra entre:
- a) 1 y 2 pps.
 - b) 2 y 4 pps.
 - c) 4 y 6 pps.
 - d) 6 y 8 pps.
 - e) mayor de 8 pps.
- 5) En el músculo, el Ca^{++} permite que la actina se una a la miosina, debido a que:
- a) Se une a TNC lo que hace que la unión entre TNI y actina se afloje, lo que hace que la troponina descubra los sitios de unión de la actina.
 - b) Se une a TNC lo que hace que la unión entre TNC y miosina se afloje, lo que hace que la tropomiosina descubra los sitios de unión de la miosina.
 - c) Se une a TNI lo que hace que la unión entre TNC y actina se afloje, lo que hace que la tropomiosina descubra los sitios de unión de la actina.
 - d) Se une a TNC lo que hace que la unión entre TNI y actina se afloje, lo que hace que la tropomiosina descubra los sitios de unión de la actina.

e) Se une a TNC lo que hace que la unión entre TNI y actina se afloje, lo que hace que la miosina descubra los sitios de unión de la actina.

6) La fuerza de la contracción muscular cardíaca puede aumentar (efecto inotrópico positivo) por.

- a) Disminución del intercambio $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$
- b) Disminución de la concentración de Ca^{++} intracelular.
- c) Aumento de la concentración extracelular de Na^+ .
- d) Aumentio de la actividad de la Na^+/K^+ ATPasa
- e) Aumento de la actividad de la Na^+/K^+ ATPasa

7) De acuerdo a la convención establecida por Einthoven, el **positivo** del galvanómetro debe conectarse en:

	D1	D2	D3
a)	BI	BD	PI
b)	BD	BI	PI
c)	BI	PI	PI
d)	PI	BI	BD
e)	BD	PI	PI

8) Hodgkin y Huxley señalaron con la letra **m** a la compuerta de activación del canal de Na⁺ de una célula excitable y con la letra **h** a la compuerta de inactivación (no le busque significado a las letras: son sólo símbolos de las ecuaciones). Los estados de las compuertas se relacionan con las fases del PA de una fibra muscular del siguiente modo:

	Potencial de reposo	Inicio de la despolarización	Comienzo de la repolarización
a)	m: cerrada h: abierta	m: abierta h: cerrada	m: abierta h: abierta
b)	m: cerrada h: abierta	m: abierta h: abierta	m: cerrada h: abierta
c)	m: abierta h: cerrada	m: cerrada h: cerrada	m: cerrada h: abierta
d)	m: abierta h: abierta	m: abierta h: abierta	m: abierta h: abierta
e)	m: cerrada h: abierta	m: abierta h: abierta	m: abierta h: cerrada

9) Una de las siguientes NO es una característica de los calcio-antagonistas:

- a) Producir relajación del músculo liso vascular.
- b) Disminuir la amplitud de los PA de las células cardíacas de respuesta lenta.
- c) Disminuir la frecuencia cardíaca (cronotrópico negativo).
- d) Aumentar la contractilidad (inotrópico positivo).
- e) Imitar el efecto de una solución libre de Ca²⁺ en el medio extracelular.

10) Sobre la Vmax de una curva postcarga (POS) - velocidad de acortamiento puede decirse:

- a) Se obtiene cuando la POS es máxima y no hay acortamiento.
- b) Varía con el valor de la precarga (PRE).
- c) Se obtiene cuando POS = 0.
- d) Varía en relación inversa con la POS
- e) No tiene valor para medir la contractilidad

RESPUESTAS A LAS PREGUNTAS DEL TEXTO (Parte 1 - Pág 12)

No hay posibilidad de **sumación espacial** en una fibra muscular. Cada fibra recibe a un solo axón y está aislada de las otras fibras por la membrana basal. Aunque habría posibilidades de una **sumación temporal** en una placa motora, ésta no ocurre por el factor de seguridad que introduce la relación 10:1 de la acetilcolina. Con **un** potencial de acción en el axón **siempre** aparece **un** potencial de acción en el músculo. De ese modo no hay sumación posible. Se podría ver sumación temporal agregando a la sinapsis una cantidad de curare que no bloquee todos los receptores. En ese caso, la magnitud del PPT disminuiría y habría que enviar varios PA axonales seguidos para que, sumados, generen un PPT capaz de producir un PA muscular.

RESPUESTAS A LAS PREGUNTAS DE LA DISCUSION

- 1) En el músculo esquelético no hay células marcapaso y el sistema nervioso inicia la contracción mientras que en el corazón la regula.
- 2) No, una sinapsis se establece entre una terminal nerviosa y un órgano efector. Aquí son todas células musculares comunicadas por uniones de baja resistencia.
- 3 a) Sí, los potenciales miniatura son una forma de facilitación;
- 3 b) No, el cambio en la concentración de Ca⁺⁺ en respuesta a un PA o muchos PA es siempre la misma. Es un mecanismo todo o nada u on-off. Lo que cambia es el tiempo durante el cual la concentración de Ca⁺⁺ permanece elevada.
- 4 a) La diferencia está en la duración del PA, sus períodos refractarios y su relación con la contracción. El PA del músculo esquelético es muy corto con respecto a la duración de la contracción y permite sumación, mientras que en el músculo cardíaco el es largo,

ocupa todo el tiempo de la contracción-relajación y no puede haber sumación. b) Sí, el Ca^{++} participa de dos maneras: la corriente lenta de Ca^{++} interviene en la meseta del PA de músculo cardíaco y, durante la contracción tetánica de un músculo esquelético, el calcio permanece elevado en el intracelular el tiempo que dure la contracción: c) Por supuesto que no, ya que eso impediría que el corazón funcionara como bomba.

5 a) Las células de los nódulos sinusal y auriculoventricular presentan despolarización diastólica espontánea (prepotencial), mientras que el V_m de la fase 4 en las células del músculo cardíaco es estable. Fisiológicamente las primeras actúan como marcapasos; b) Sí. Una célula de respuesta rápida puede convertirse en célula marcapaso por anoxia, como ocurre en el infarto de miocardio. En ese caso pueden aparecer focos ectópicos ventriculares con extrasístoles (latidos fuera de lugar) ventriculares. Una célula de respuesta lenta difícilmente puede convertirse en una de respuesta rápida, ya que la lenta no tiene el número de canales de Na^+ voltaje-dependiente necesario para lograr una fase 0 suficientemente empinada. c) Son los mecanismos mostrados en la Fig. 12.xx, con los cambios en el prepotencial. Los estímulos adrenérgicos son los mas importantes en este sentido.

RESPUESTAS A LAS PREGUNTAS DE AUTOEVALUACION

1) d 2) a 3) d 4) c 5) d 6) a 7) c 8) e 9) d 10) c

LECTURAS RECOMENDADAS

-- **Un clásico:** Muscle. J.W. Woodbury, A. M. Gordon, J.T. Conrad. En: Physiology and Biophysics. Editores: T.C. Ruch y F.I.D. Patton. W.B. Saunders. 1965 (hay otra ediciones y traducciones)

- Physiology of the Heart. Arnold M. Katz. Lippincott Willans & Wilkins. 2000.
- Bases fisiológicas de la práctica médica. Best & Taylor. Editorea: MA Dvorkin – DP Cardinalli. 3ra. Ed, Editorial Médica Panamericana. 2003

FIN DEL CAPITULO 12 DEL MANUAL DE FISILOGIA Y BIOFISICA PARA ESTUDAINTE DE MEDICINA