

3. SISTEMA MUSCULAR

Tipos de músculo

Músculo estriado m. esquelético (voluntario, p.ej. la musculatura de la actividad motora y extrínseca de los ojos), m. cardíaco (involuntario) y m. visceral voluntario (lengua, laringe, segmento superior del esófago y parte lumbar del diafragma).

Músculo liso (involuntario, innervado por el SN autónomo).

Un 40% del cuerpo es músculo esquelético y un 10% músculo liso y cardíaco.

3.A. MÚSCULO ESQUELÉTICO

Características anatómicas y fisiológicas

Los músculos esqueléticos están formados por fibras con estas características:

El sarcolema es la membrana plasmática de la fibra muscular. Externamente presenta una capa de material polisacárido en relación con numerosas fibrillas colágenas. En el extremo de la fibra muscular, esta capa superficial del sarcolema se continua con las fibras tendinosas, agrupadas en haces para formar los tendones, que se insertarán en los huesos.

El sarcoplasma es el citoplasma de la fibra muscular y contiene grandes cantidades de potasio, magnesio, fosfato, enzimas y también por un enorme número de mitocondrias necesarias para la contracción muscular.

El retículo sarcoplásmico es el REP de la célula muscular. Es el principal almacén de calcio intracelular en el músculo estriado y participa en la regulación del proceso acoplamiento–excitación–contracción, regulando las concentraciones intracelulares de calcio por la interacción del canal de liberación de calcio o receptor de rianodina, la ATPasa de Ca^{2+} , fosfolamban y calsecuestrina.

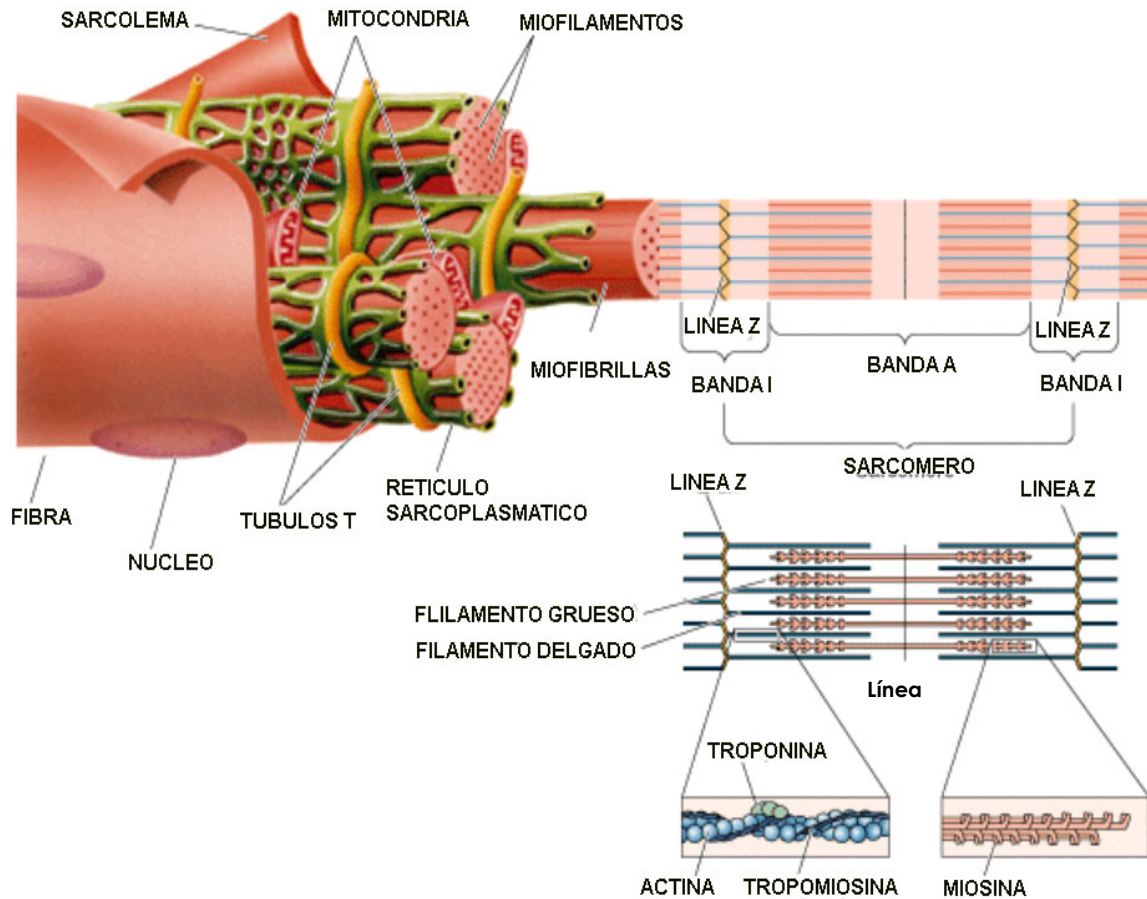
Cada fibra muscular contiene miles de miofibrillas. Cada miofibrilla, a su vez, contiene 1500 filamentos gruesos (de **miosina**) y 3000 filamentos delgados (de **actina**), uno al lado del otro (ambas son las proteínas encargadas de la contracción).

Los filamentos de actina están unidos al disco Z, y se extienden a cada lado de este para interdigitarse con los filamentos de miosina. De esta manera, delimitan bandas claras y oscuras que confieren el típico aspecto estriado al músculo esquelético y cardíaco:

- las bandas claras contienen únicamente actina y se denominan bandas "I" (isótropas para la luz polarizada).
- las bandas oscuras contienen actina y miosina superpuestas y se denominan bandas "A" (anisótropas para la luz polarizada).

La parte de una miofibrilla delimitada por dos discos Z se denomina sarcómera.

El sarcolema presenta invaginaciones hacia el interior de la fibra muscular formando unas estructuras tubulares que prolongan el espacio extracelular (túbulos T). Hay un túbulo T entre las bandas I y A (2 túbulos T por cada sarcómera). A cada lado del túbulo T se localizan una dilataciones del retículo endoplásmico muscular (= retículo sarcoplásmico) denominadas cisternas terminales. En el interior del retículo sarcoplásmico hay abundantes iones Ca^{2+} . El conjunto de 1 túbulo T y sus 2 cisternas terminales adosadas se denomina tríada. En la figura siguiente se muestra esta estructura y sus principales componentes.



Mecanismo de contracción en el músculo esquelético

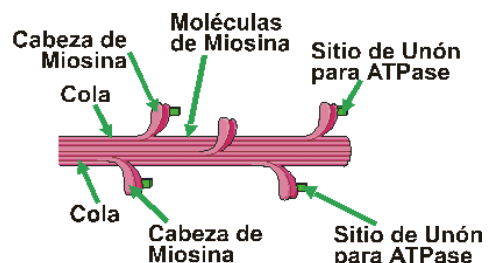
Básicamente, el proceso de la contracción (acortamiento) en cualquier músculo se basa en el deslizamiento y superposición de los filamentos delgados (actina) sobre los gruesos (miosina). Así, cuando el músculo se contrae los discos Z se aproximan entre sí, y cuando este se relaja se alejan. En consecuencia, la anchura de las bandas A es constante, la anchura de las bandas I es variable y la sarcómera se acorta durante la contracción.

Estructura del filamento de miosina

El filamento de miosina está formado por unas 200 moléculas de miosina. La molécula de miosina está constituida por 6 cadenas polipeptídicas (2 cadenas pesadas y 4 cadenas ligeras):

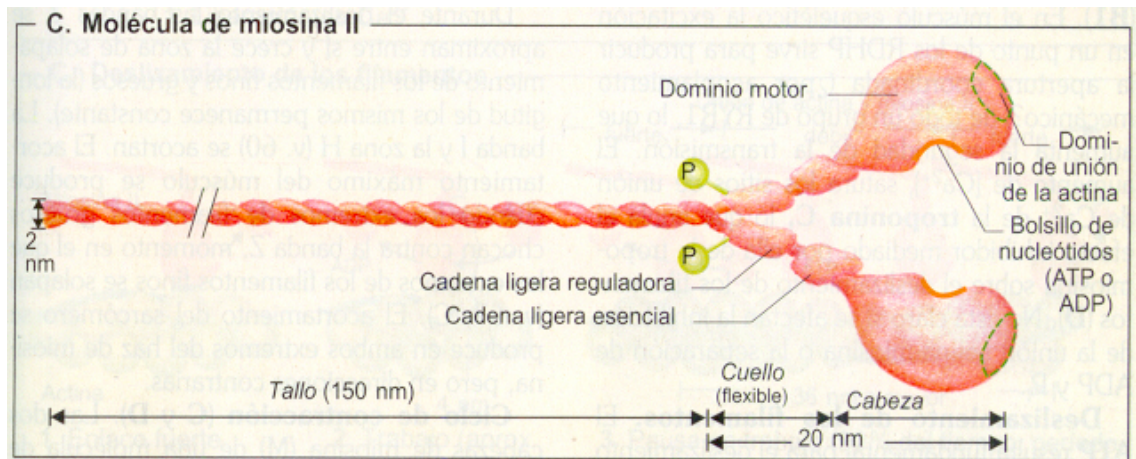
Las 2 cadenas pesadas se enrollan entre sí formando una doble hélice y constituyendo la cola de la molécula de miosina

En uno de los extremos, cada cadena pesada se despliega formando una estructura globular, a la cual se adosan 2 cadenas ligeras, así tenemos las 2 cabezas de la molécula de miosina.



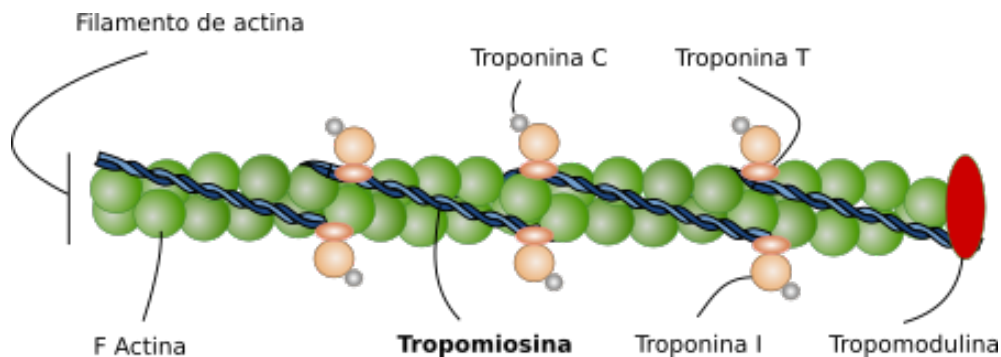
Las colas se agrupan entre sí para formar el cuerpo del filamento. Las cabezas (y parte de las colas) se angulan hacia afuera en todas las direcciones, formando puentes cruzados capaces de interactuar con los filamentos de actina (actina G-ADP) y están dotados de movilidad (por eso la miosina es una "proteína motora").

Otra característica importante de la cabeza de miosina es su actividad ATPasa, que le permite obtener la energía necesaria para el proceso de contracción.



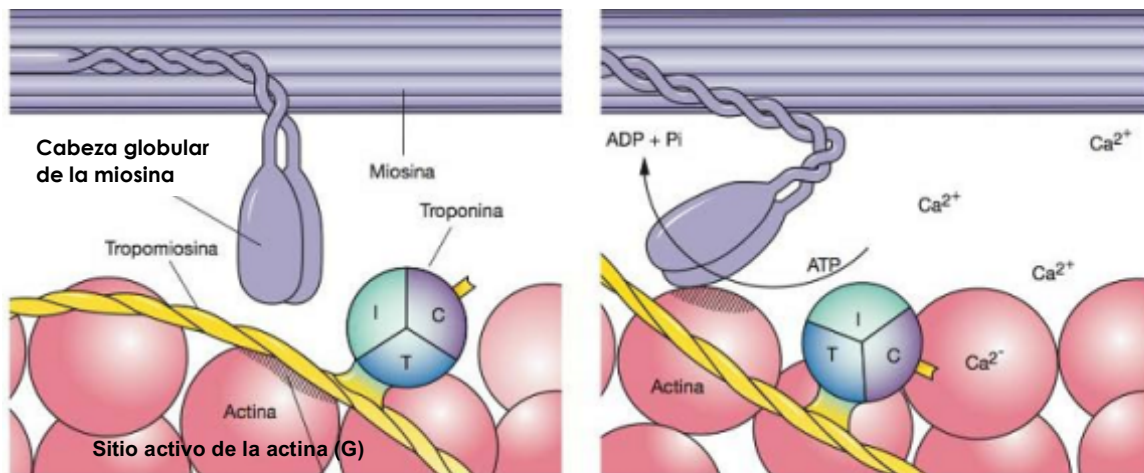
Estructura del filamento de actina (3 componentes)

1. El filamento de **actina** está formado por una doble hebra helicoidal (actina F) compuesta por monómeros globulares de actina G unidos a ADP (puntos activos).
2. Adosado al filamento de actina hay un filamento de **tropomiosina**, que en estado de reposo cubre físicamente los sitios activos de la actina, impidiendo la interacción de la actina G-ADP con las cabezas de miosina.
3. Intermitentemente, a lo largo del filamento de tropomiosina, hay moléculas de **troponina**, una proteína globular con 3 subunidades: troponina I (unida a la actina), troponina T (unida a tropomiosina) y troponina C (capacidad para fijar Ca^{2+}).



Secuencia de acontecimientos en la contracción muscular esquelética

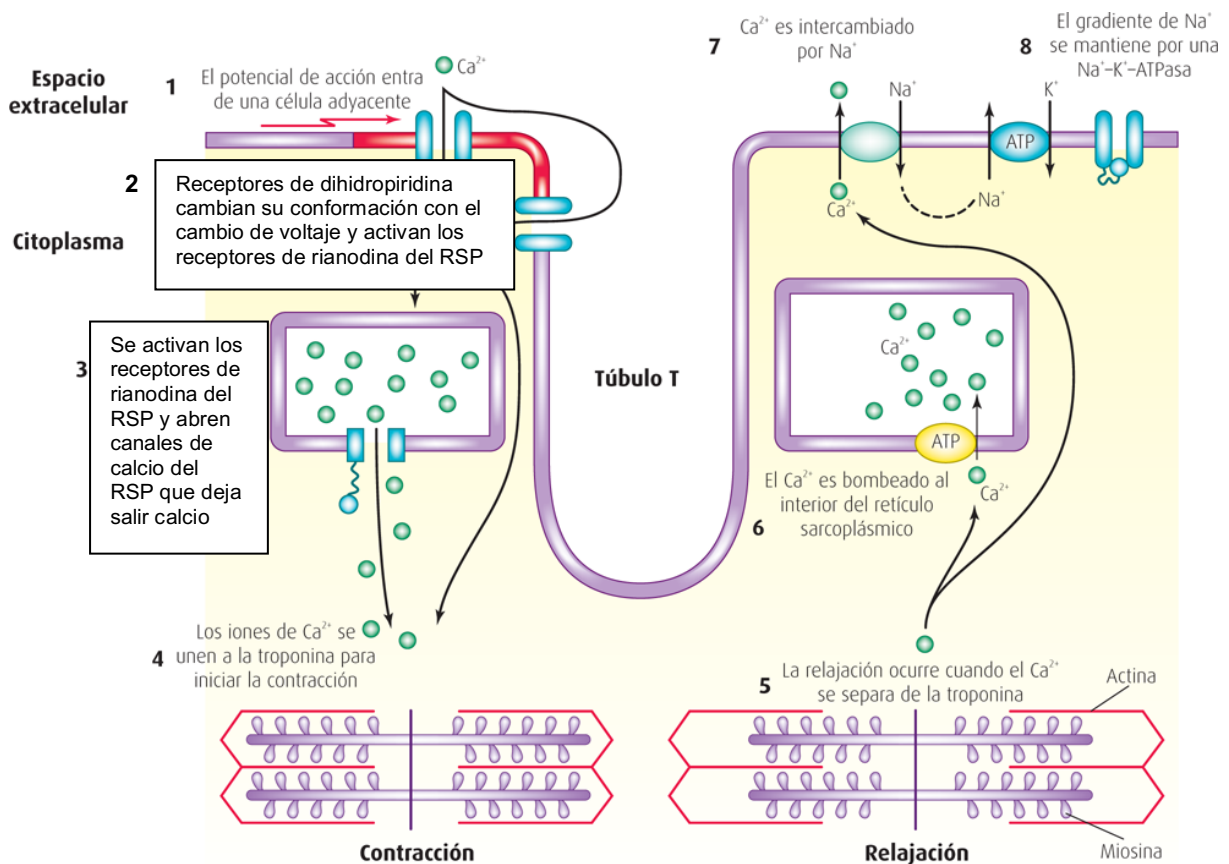
Cuando la troponina C fija calcio [BIR 17] (hasta 4 iones) se produce un cambio configuracional en el complejo troponina que "tira" de la tropomiosina que se desplaza lateralmente. Esto deja descubiertos los sitios activos de la actina G, donde se fija la cabeza de miosina, que obtiene la energía para la contracción hidrolizando ATP hasta ADP y P_i aunque se quedan unidos a la cabeza. El enlace entre el puente cruzado de la cabeza de miosina y el punto activo del filamento de actina produce un cambio conformacional de la cabeza que hace que se desplace la cabeza hacia el brazo (teoría de la "cremallera") con lo que desplazan el filamento de actina sobre el de miosina, acortando la sarcómera. Este desplazamiento permite que se separen de la cabeza el ADP y el P_i y así se pueda unir una nueva molécula de ATP lo que provoca que se separe la cabeza de miosina de la actina (relajación).



😊 **Acoplamiento excitación-contracción**

EL potencial de acción de la placa terminal se transmite por la sarcolema hasta llegar a los túbulos T [BIR 16]. En los túbulos T, el cambio de voltaje debido al PA cambia la conformación en los receptores de dihidropiridina de detección de voltaje que están acoplados a los canales de calcio (receptor de rianodina) de las cisternas terminales del RSP a los que transmiten una señal para que se abran y liberen Ca^{2+} al sarcoplasma. Estos iones de Ca^{2+} son los que causan la contracción.

La contracción muscular continuaría indefinidamente mientras los iones Ca^{2+} sigan presentes en el sarcoplasma. Esto no ocurre, ya que existe una ATPasa del Ca^{2+} en la membrana del RSP (regulada por la proteína fosfolamban [BIR 18]) que impulsa activamente los iones Ca^{2+} retirándolos del líquido sarcoplásmico y devolviéndolos al RSP donde el Ca^{2+} queda almacenado con la proteína calsecuestrina.



Tipos de contracciones musculares

Contracción isotónica: cuando hay cambio en la longitud muscular, pero sin aumento significativo de la tensión.

Tipos: **contracción concéntrica** (acortamiento) o **contracción excéntrica** (alargamiento "resistido"). Por ejemplo, contracción del bíceps para levantar un peso (concéntrica) o para bajarlo lentamente (excéntrica).

Contracción isométrica: cuando no hay cambio de la longitud muscular, pero si hay aumento importante de la tensión. Por ejemplo, contracción del bíceps para mantener inmóvil el antebrazo sujetando un peso frente a la gravedad.



Tetanización: el mecanismo contráctil no tiene periodo refractario de manera que una respuesta se agrega a la ya presente. Cuando llegan estímulos a la unión neuromuscular con frecuencia creciente llega un momento en que las contracciones sucesivas se fusionan (sumación temporal) y no pueden distinguirse entre sí generando parálisis espástica. Este estado se denomina tetanización o contracción tetánica (característico en la hipocalcemia).

Tono muscular: es la contracción residual presente en los músculos cuando están en reposo. Resulta de la suma de contracciones de unidades individuales estimuladas por impulsos nerviosos procedentes de la médula espinal modulados, a su vez, por reflejos nacidos en los husos musculares y por estímulos procedentes del cerebelo.

Grado de solapamiento de los filamentos de actina y miosina: cuando la sarcómera se acorta y el filamento de actina se superpone cada vez más al de miosina, la tensión aumenta. La contracción máxima sucede cuando hay máxima superposición entre los filamentos de actina y los de miosina. Esto confirma que cuanto mayor sea el número de puentes cruzados mayor será la fuerza de la contracción. La velocidad de contracción es más lenta cuanto más grande sea la carga.

Energética de la contracción muscular: proviene del ATP pero la concentración de ATP presente en una fibra muscular solo mantiene al músculo funcionando 1-2 segundos por lo que se refosforila el ADP convirtiéndolo de nuevo en ATP mediante: fosfocreatina, glucógeno y fosforilación oxidativa. La mayor parte del ATP se destina al efecto cremallera (que lo consume en la relajación, de ahí el *Rigor mortis*, por falta de ATP [BIR 10]). También se utiliza una pequeña parte para bombear el calcio al RSP y para restablecer el potencial de membrana tras el potencial de acción.

Otras proteínas del músculo esquelético

Tifina: mantiene en su lugar los filamentos de miosina y actina. Desde la línea Z a M.

Nebulina: ayuda a mantener la disposición de los filamentos de actina.

Alfa-actina: ancla los filamentos de actina a la línea Z y los organiza en paralelo.

Tropomodulina: regula la elongación del filamento de actina.

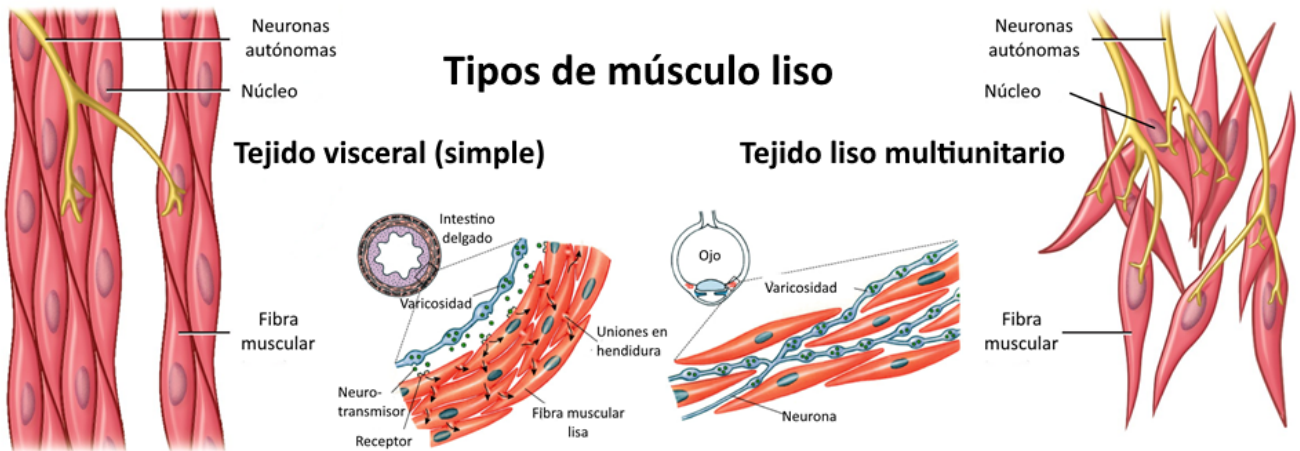
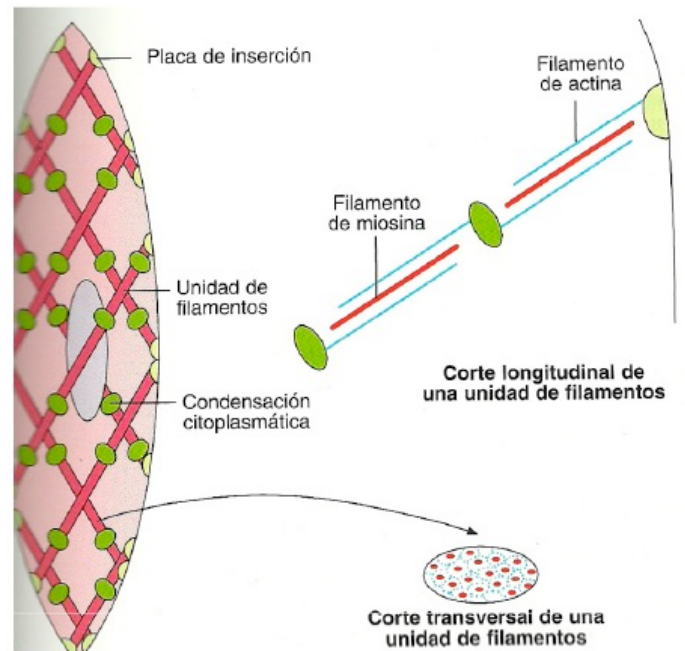
Miomesina: coloca el filamento de miosina en el centro del sarcómero = línea M.

Distrofina: comunica las miofibrillas con el sarcolema.

3.B. MÚSCULO LISO

Características anatómicas y fisiológicas

La célula muscular lisa es de menor tamaño que la esquelética y contiene un sólo núcleo. Contiene abundantes filamentos de actina (anclados a los "cuerpos densos") y de miosina, pero no tan finamente organizados, no se observa estriación. A diferencia del músculo esquelético no contiene troponina, en su lugar está la calmodulina como proteína con capacidad fijadora de Ca^{2+} . Tampoco contiene tropomiosina. No hay túbulos T y el retículo sarcoplásmico no está tan desarrollado. El mecanismo de acoplamiento entre excitación y contracción, la duración de la contracción y la cantidad de energía necesaria también son diferentes al músculo esquelético.



Músculo liso multiunitario

Formado por fibras musculares lisas individuales o separadas. Cada célula se contrae independientemente de las otras. Ej.: músculo ciliar del ojo, iris, ...

Músculo liso visceral, unitario ó sincitial

Formado por muchas fibras musculares lisas dispuestas en láminas o haces y unidas a través de uniones comunicantes en consecuencia, las fibras forman un "sincitio funcional" que se contrae de manera sincrónica y coordinada.

Ej.: capa muscular de los órganos huecos (tracto digestivo y genitourinario, uréteres, conductos biliares, músculo liso de muchos vasos sanguíneos, ...).

Unión neuromuscular y acoplamiento excitación-contracción en músculo liso

Las uniones neuromusculares suelen ramificarse difusamente en la proximidad de las células, sin hacer contacto directo con ellas (\equiv **uniones difusas**). La membrana de la célula muscular lisa tiene muchos conductos lentos de Ca^{2+} y Na^+ , pero pocos conductos rápidos de Na^+ . Por tanto, es el flujo de iones Ca^{2+} hacia el interior de la célula la causa principal del potencial de acción. Estos mismos iones Ca^{2+} procedentes del medio extracelular son los que iniciarán el proceso molecular de la contracción [BIR 17]. El tiempo que tardan estos iones Ca^{2+} en difundir hasta la totalidad de miofibrillas es 50 veces mayor que en el músculo esquelético. Para la relajación es necesario eliminar los iones Ca^{2+} del líquido sarcoplásmico mediante una bomba de Ca^{2+} en la membrana celular que lo expulsa al exterior. Esta bomba actúa mucho más lentamente que la bomba de Ca^{2+} del RSP del músculo esquelético por lo que el músculo liso presenta un inicio de contracción y una relajación más lenta (la duración de la contracción del músculo liso suele ser de segundos). Aunque la contracción es más lenta, la fuerza de contracción máxima del músculo liso es a menudo superior a la del esquelético (4-6 kg/cm² frente a 3 kg/cm² del músculo esquelético) y se requiere menor energía para mantener una contracción sostenida.

Los potenciales de acción en el músculo liso (el potencial de membrana en reposo es -50 ó -60 mV) pueden ser en **espiga** o en **meseta**. Estos potenciales de acción pueden desencadenarse de varias maneras: por estimulación eléctrica; por acción de hormonas [BIR 14]; por acción de neurotransmisores (único mecanismo en el caso de músculo liso de unidades múltiples); por generación espontánea en la propia fibra muscular (excitación miógena).

Sobre el potencial de membrana influyen:

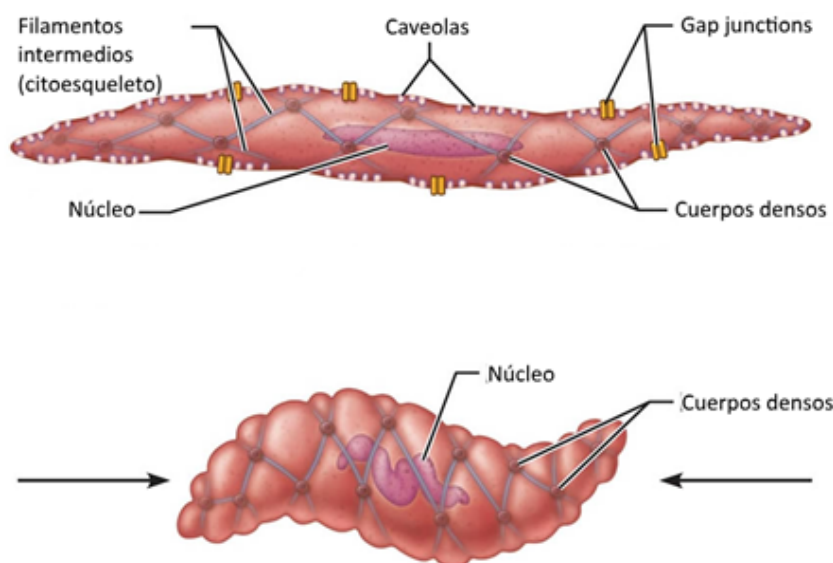
Factores tisulares locales: p.ej. producen vasodilatación: pCO_2 , H^+ , K^+ y temperatura; y producen vasoconstricción: pO_2 y Ca^{2+} .

Factores hormonales circulantes [BIR 14]: (p.ej. relajación del músculo liso uterino por la progesterona; vasoconstricción por la angiotensina II).

Mecanismo molecular de la contracción en el músculo liso

En el músculo liso, los iones Ca^{2+} se fijan a la calmodulina (en vez de a la troponina) y el complejo calmodulina- Ca^{2+} activa una miosina cinasa que se fija a la cabeza de miosina y la activa (por fosforilación de la cadena reguladora), para que pueda interaccionar con la actina (hidrólisis de ATP). Seguidamente ocurre deslizamiento de filamentos, de manera similar a lo explicado para el músculo esquelético, y la fibra muscular lisa se acorta.

La relajación se produce por la ausencia de calcio que revierte todos los pasos excepto la defosforilación de la cabeza de miosina que requiere de una fosfatasa.



3.C. PATOLOGÍA: SÍNDROMES MUSCULARES

SÍNDROME DE MIOPATÍA ESTRUCTURAL

Es la lesión de las fibras musculares que lleva a la necrosis y altera todas sus funciones. Si la afectación es intensa, brusca y ocasiona alteraciones sistémicas se denomina **rabdomiolisis**.

Causas: traumatismos, quemaduras, alcohol, toxinas microbianas, isquemias, ...

Consecuencias: alteración de todas las funciones, dolor y debilidad. Se liberan a la sangre potasio, fosfatos, creatina cinasa y mioglobina.

SÍNDROMES MUSCULARES FUNCIONALES

Se altera de forma selectiva alguno de los elementos de la fisiología del músculo.

- 1) **Alteraciones de la transmisión del impulso nervioso.**
Alteración **presináptica:** **botulismo** y **s. de Eaton-Lambert**.
Alteración **postsináptica:** **miastenia gravis**, venenos de serpientes, ...
- 2) **Trastornos de la generación de energía.**
Alteraciones metabólicas: **enfermedad de McArdle** (defecto de miofosforilasa muscular), deficiencia de carnitina, deficiencia de mioadenilato desaminasa (purinas), ...
- 3) **Trastornos de proteínas estructurales.**
Alteraciones cuantitativas de actina, miosina, ...
☺ **Alteraciones hereditarias que conducen a distrofias musculares:**

Distrofia de Duchenne: Trastorno cuantitativo recesivo ligado al cromosoma X (mutación en el gen Xp21 => carencia de la proteína distrofina que estabiliza la membrana). Caracterizado por debilidad muscular proximal progresiva (principalmente de los músculos de la cintura y extremidades) y atrofia visible (destrucción y regeneración de las fibras musculares y sustitución de las mismas por tejido conectivo). A diferencia de las neuropatías, el tono muscular y los reflejos se mantienen hasta que la atrofia es crítica. Presentan un marcha "de pato" y el signo de Gowers (dificultad para incorporarse debiendo "trepar sobre sí mismo").

Distrofia muscular de Becker: es una variante menos grave de la enfermedad de Duchenne, con afectación cualitativa de las proteínas (distrofina anormal, más corta).

- 4) **Trastornos de la excitabilidad de la membrana muscular.**
Alteración de iones en el medio extracelular: hipo e hiperpotasemia.
Alteraciones de los canales iónicos de la membrana: del sodio (parálisis periódica normo o hiperpotasémica y paramiotonía congénita de Von Eulemberg), del calcio (parálisis periódica hipopotasémica), del cloro (miotonía congénita de Thomsen).

Las parálisis periódicas son episodios súbitos de debilidad muscular principalmente en las extremidades y la miotonía es la dificultad para la relajación después de una contracción normal (típico de la **distrofia miotónica de Steinert**).

Resúmenes:

	Fisiopatología	Clínica	Diagnóstico	Tto.
EM	HLA-DR2, DQ Desmielinización del SNC (LT-CD8+)	Hipoestesia, parestesia, visión borrosa, diplopía, dolor al mover ojo, escotoma, debilidad muscular, ataxia. Urgencia miccional, impotencia, nistagmo, Romberg+, ...	RM => diseminación temporoespacial LCR => ↑ IgG y bandas oligoclonales	GC (brote) Glatiramero Interferón β
Guillain-Barré	Ac anti GM1 LCR: proteínas elevadas	Tetraparesia flácida y arreflexia, simétrica, ascendente, con dolor inicial, rápida (< 4 semanas)	Clínico Abolición onda F (ENG)	Soporte vital Ig iv o plasmaféresis
Miastenia gravis	Ac anti -RNm Hiperplasia timo	Debilidad proximal y m. extraocular asimétrica, reflejos osteotendinosos (ROT) y pupilares normales. Mejora con el reposo	Test Tensilon	IACE, GC Tímectomía
Eaton-Lambert	Ac anti canal de calcio presináptico	Debilidad proximal y m. extraocular asimétrica, ROT y r. pupilar disminuidos. Disautonomía. Mejora con el ejercicio	Ac y TAC de tórax para buscar tumor	Tratar el tumor
Botulismo	Toxina botulínica que bloquea la liberación de Ach	Debilidad descendente simétrica y m. extraocular. ROT y r. pupilar disminuidos. Disautonomía. NO mejora con ejercicio	Clínico	Antitoxina Soporte vital
Distrofia Duchenne	AR CrX	Pseudohipertrofia pantorrilla por sustitución de músculo por grasa, ↑CPK, EMG => miopatía	Biopsia (ausencia de distrofina)	Ataluren
Distrofia Steinert	AD Cr19 (CTG repetido => miotonina proteincinasa)	Fenómeno miotónico en manos, lengua y párpados. Calvicie frontal, cataratas subcapsulares, atrofia facial, BAV, DM, debilidad MMII, aGI	EMG => descargas miotónicas	Fenitoína, marcapasos

	Músculo estriado		
	Músculo liso	Músculo esquelético	Músculo cardíaco
Placa motora terminal	Ninguna	Sí	Ninguna
Fibra	Fusiforme, corta	Cilíndrica alargada	Ramificadas
Mitocondrias	Pocas	Muchas	Muchas
Núcleos/Fibra	1:1	Varios por fibra	1 (a veces 2):1
Sarcómero	Ninguno	Sí	Sí
Sincitio	Sí (puentes)	No	Sí (funcional)
Retículo Sarcoplásmico	Poco desarrollado	Muy desarrollado	Bien desarrollado
Capacidad ATPásica	Pequeña	Elevada	Mediana
Marcapasos	Sí (lento)	No, requieren NT	Sí (rápido)
Respuesta	Gradual	Gradual	Todo o nada
Tétanos	Sí	Sí	No
Potencial	Espiga (-90 → +50)	Espiga (-90 → +50)	Meseta (-90 → +20)
Tensión mecánica	(-60 → -30)	(-90 → +10)	(-90 → +20)
El calcio procede de	Líquido exterior	Cisternas terminales del REP	
El calcio se une a	Calmodulina	Troponina C	
Velocidad de contracción	Lenta	Rápida	
Duración de la contracción	Segundos	Milisegundos	
Gasto energético	Menor	Mayor	