

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

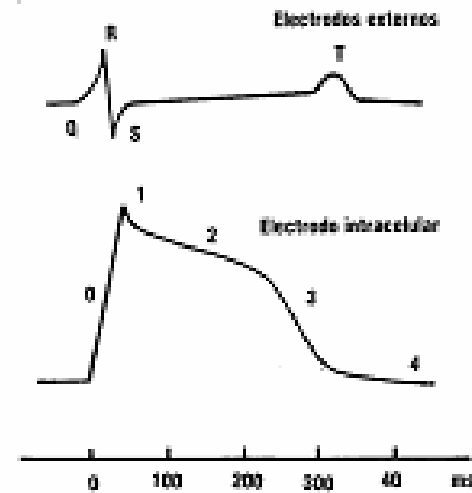
"Carl J. Wiggers, en el prefacio de su libro Principles and Practice of Electrocardiography, publicado en 1929, decía: *...desafortunadamente, el entrenamiento del personal médico en el uso de tal aparato y la interpretación inteligente del electrocardiograma no guarda relación con el aumento de su demanda. 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

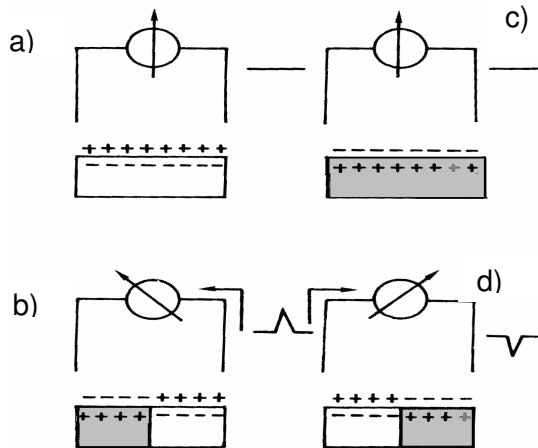
El electrocardiograma (ECG) es, sin duda, el método instrumental de diagnóstico de uso más frecuente en la práctica médica. El estudiante y el médico sentirán la angustia de tener en sus manos una herramienta muy poderosa pero cuya interpretación parece estar limitada a algunos elegidos de los dioses 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.

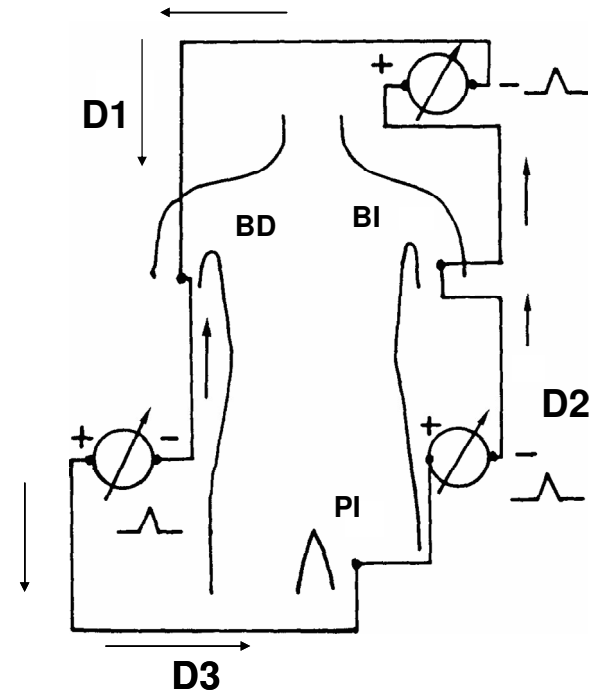


Este galvanómetro (un alambre muy delgado en un poderoso campo magnético) y su sistema óptico de registro formaban un aparato enorme, por lo que Einthoven, por consejo de J. Bosscha, su maestro, lo conectó con los pacientes del hospital de Leiden (Holanda), ubicado a un kilómetro y medio de su laboratorio 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



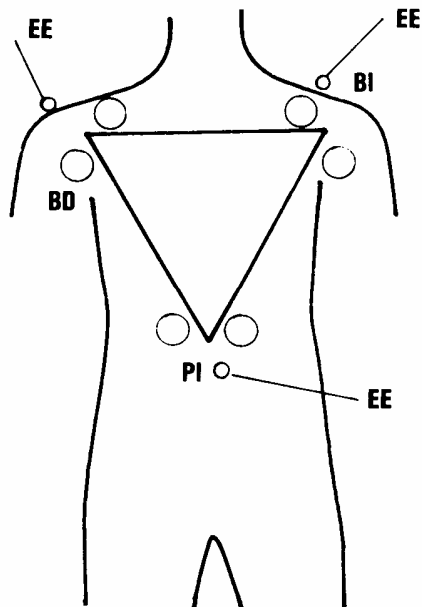
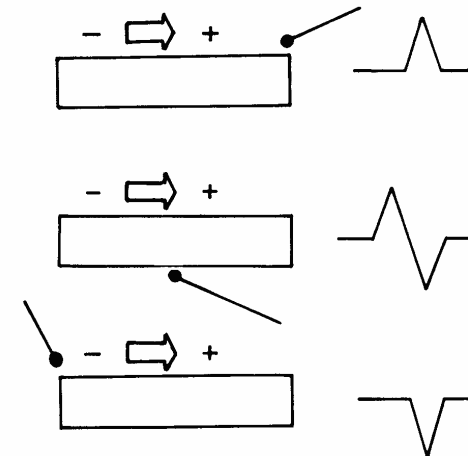
Para explicar por qué las cosas ocurren así debemos imaginar a todo el corazón como una única fibra que se va despolarizando progresivamente, siguiendo el orden establecido por el sistema de conducción. En la figura de la izquierda (a) se ve la fibra en reposo. Los dos electrodos externos son (+) mientras 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..

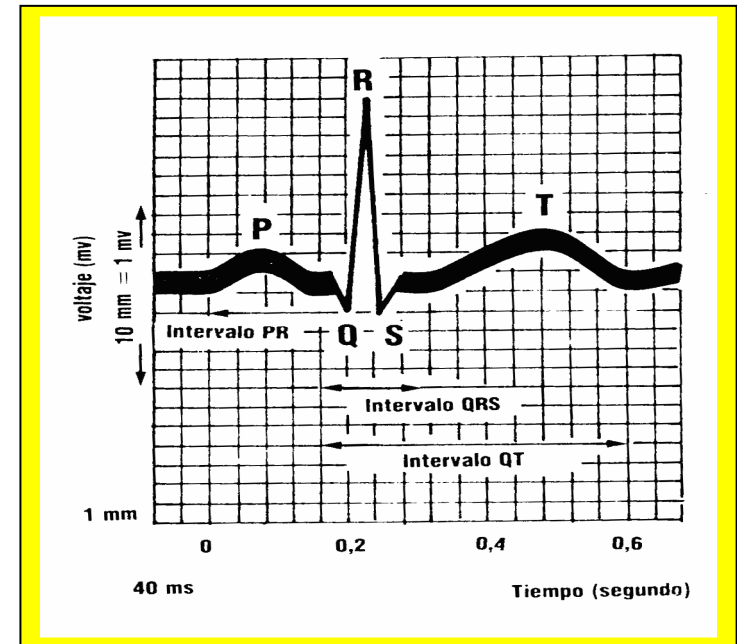
Esta explicación está basada en lo que se conoce como **teoría del dipolo**. Alternativamente se puede razonar usando un **electrodo explorador**. Imaginemos en la figura de la derecha que hay **un** electrodo sobre la fibra mientras el otro está alejado y conectado a tierra. Como dijimos en la Nota 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