

fagocitosis; pueden actuar como células presentadoras de antígeno y se consideran macrófagos residentes.

Líquido sinovial

El líquido sinovial es un ultrafiltrado del plasma sanguíneo (al igual que el líquido tisular), con agregado de hialuronano sintetizado por los sinoviocitos. El líquido sinovial lubrica las superficies articulares, por lo que pueden moverse casi sin fricción entre ellas. Se encuentra en las cavidades articulares, las bolsas serosas y las vainas de los tendones, pero su composición se

ha estudiado mejor en las articulaciones, donde constituye un líquido viscoso transparente o de color amarillo pálido que contiene una población mixta de células.

El líquido sinovial contiene hialuronano de alto peso molecular, lo que le confiere gran viscosidad, y la glucoproteína **lubricina**, que se cree que es la principal responsable del efecto lubricante. El contenido de células en el líquido sinovial es escaso, de alrededor de 60 por mL cuando las articulaciones están en reposo, y se compone de monocitos, macrófagos, linfocitos, sinoviocitos libres y granulocitos.

Cuestionario sobre tejido esquelético

1. ¿Cómo se denominan los tres tipos de cartilago?
2. En el tejido cartilaginoso, ¿qué se entiende por crecimiento intersticial y crecimiento por aposición?
3. ¿Cuál es la causa de la notable basofilia de la sustancia fundamental en el cartilago hialino?
4. ¿Qué tipo de colágeno predomina en el cartilago y qué características presenta?
5. ¿Cuál es la principal diferencia entre los cartilagos hialino y elástico?
6. Describa las características de una osteona cortical (sistema de Havers).
7. ¿Qué son las laminillas intersticiales?
8. ¿Cuál es el principal componente de la matriz ósea?
9. ¿Cómo se denominan los cinco tipos de células óseas?
10. ¿Qué función tienen los osteoblastos?
11. ¿Cómo se forman los osteoclastos?
12. ¿Cómo se denomina la matriz ósea recién formada y aún no calcificada?
13. ¿Cómo se organizan las fibras colágenas en los tejidos óseos primitivo y maduro?
14. Describa la creación de un centro de osificación primario en un hueso largo.
15. ¿A qué edad se alcanza la mayor masa ósea (masa ósea máxima)?
16. ¿Qué se entiende por remodelado del tejido óseo?
17. Nombre alguno de los objetivos importantes del remodelado del tejido óseo.
18. ¿Cuáles son las características histológicas de un disco intervertebral?
19. ¿Cómo se nutre el cartilago articular?
20. ¿Qué funciones tienen los sinoviocitos?

CAPÍTULO 13

Tejido muscular

"En ocasiones, las líneas de un diseño corren en dirección opuesta a lo esperado. Sin embargo, sigue siendo un diseño".

Karen Blixen

El movimiento activo orientado es característico de todos los animales, y los organismos multicelulares han desarrollado células muy especializadas, las **células musculares**, para cubrir las necesidades de movilidad interna y externa que tiene el organismo.

Las **células musculares** son alargadas, con el eje longitudinal orientado en la dirección del movimiento, a menudo en forma tan definida que antes se las denominaba "fibras". El término **fibra muscular** aún se emplea, si bien se trata de células, a diferencia de las fibras extracelulares de tejido conectivo.

En el organismo de los vertebrados existen dos tipos de musculatura bien diferenciadas por estructura y función: **músculo estriado** y **músculo liso**. El músculo estriado contiene secuencias bien ordenadas de actina y miosina, que con microscopía óptica presentan las estriaciones transversales visibles; se subdivide en **músculo**

esquelético y **músculo cardíaco**. El músculo liso también contiene actina y miosina, pero no en las secuencias bien ordenadas correspondientes, y con microscopía óptica no se distingue ninguna estriación transversal visible; de allí la denominación de liso. Los dos tipos musculares presentan las siguientes características generales.

El **músculo esquelético** está compuesto por células muy largas, cada una de las cuales contiene gran cantidad de núcleos ubicados en la periferia (Fig. 13-1). Todos los músculos del aparato locomotor están formados por tejido muscular esquelético, que también se denomina **músculo voluntario**, dado que es innervado por el sistema nervioso somático y puede ser activado por una decisión consciente. La denominación de voluntario no es infrecuente, dado que en algunos casos el músculo esquelético interviene en movimientos que, por lo general, no son voluntarios, por ejemplo la deglución, la respiración, el par-

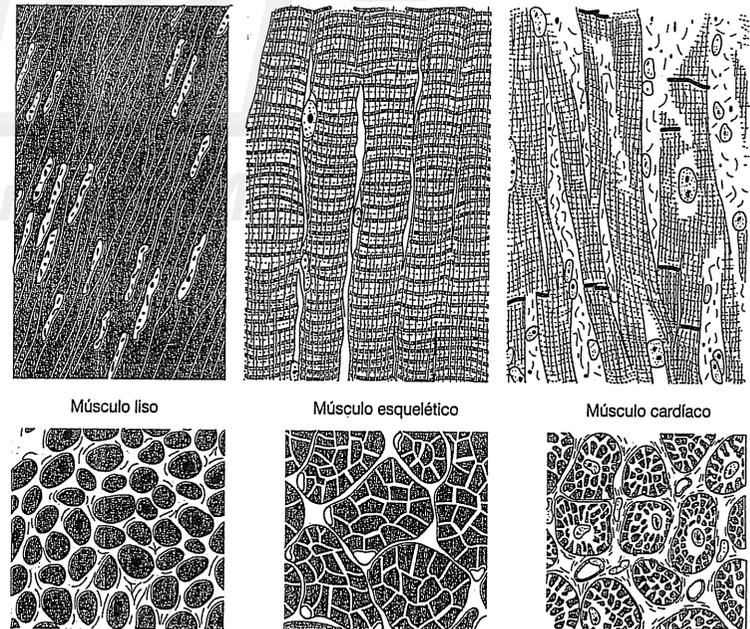


Fig. 13-1. Dibujos esquemáticos que muestran las características histológicas básicas de los tres tipos de tejido muscular, como se ven en cortes longitudinales (arriba) y transversales (abajo), respectivamente, con el microscopio óptico. (Según Leonhardt).

padeo y los movimientos de la musculatura del periné y el oído medio.

El **músculo cardíaco** está compuesto por células con núcleo central, como el músculo liso, pero con estriaciones transversales similares a las del músculo esquelético (Fig. 13-1). El tejido muscular cardíaco solo se encuentra en el corazón y es innervado por el sistema nervioso autónomo.

El **músculo liso** está compuesto por células ahusadas, cada una de las cuales tiene un único núcleo de ubicación central (Fig. 13-1). El tejido

muscular liso se encuentra, por ejemplo, en las paredes de los vasos sanguíneos y las vísceras y es innervado por el sistema nervioso autónomo (involuntario). Por lo tanto, también se denomina músculo visceral o involuntario.

Músculo esquelético

La mínima unidad estructural y funcional del tejido muscular esquelético es una célula larga

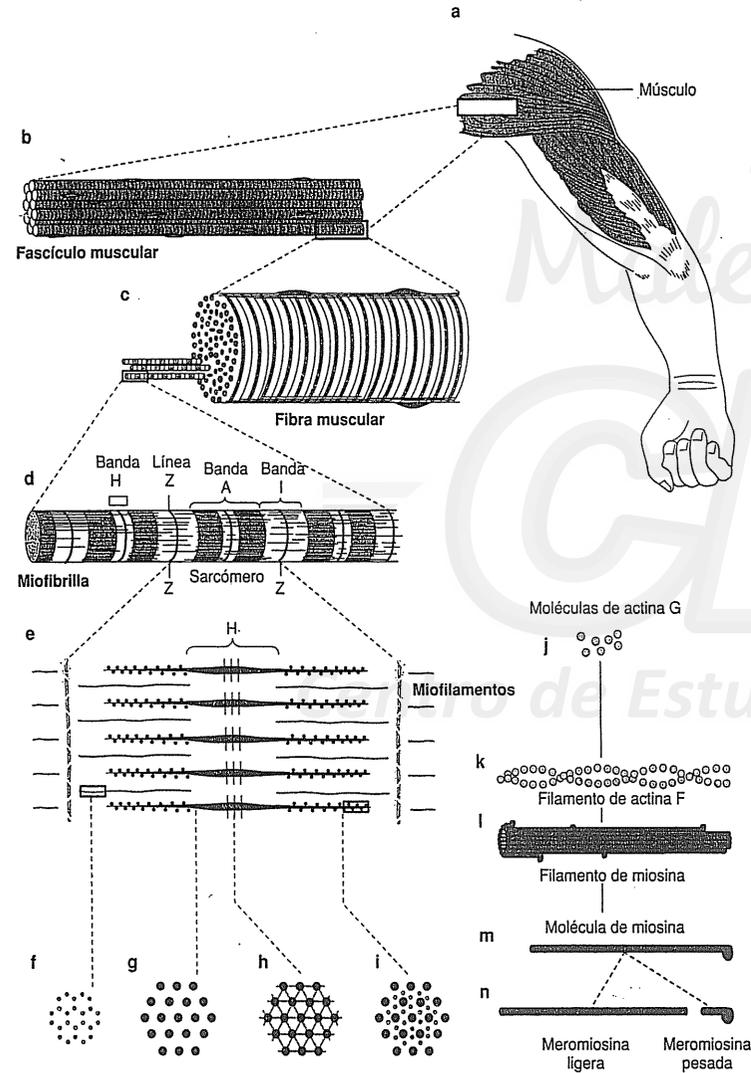


Fig. 13-2. Dibujo esquemático de la conformación del músculo esquelético desde el nivel macroscópico al molecular. (Según Bloom y Fawcett).

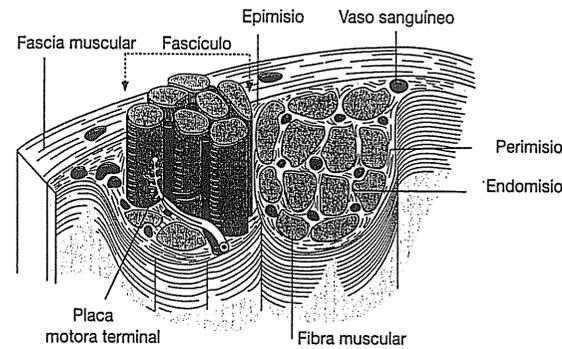


Fig. 13-3. Dibujo esquemático de los distintos componentes que intervienen en la conformación de un músculo esquelético. (Según Grollman).

multinucleada, la **fibra muscular**, que se organiza en haces o **fascículos** (lat. *fascis*, haz) (Fig. 13-2b y c). Un fascículo está rodeado por una capa de tejido conectivo, el **epimisio**, más o menos entretejido con la **fascia muscular** circundante (véase también el Capítulo 8, pág. 224). El epimisio se extiende hacia el interior del músculo y rodea todos los fascículos como **perimisio** (Fig. 13-3), que se continúa en una delgada vaina de fibras reticulares, el **endomismo**, alrededor de cada fibra muscular. Junto con glucosaminoglucanos, las fibras reticulares contribuyen a la formación de una **lámina externa** alrededor de cada fibra muscular, así como ocurre en la periferia de las células musculares lisas. Además de unir las fibras y los fascículos musculares, las vainas de tejido conectivo permiten que cada fibra y cada fascículo tengan movimiento independiente.

Los músculos se fijan al esqueleto mediante tendones. La transición de músculo a tendón (transición musculotendinosa) se caracteriza por un incremento del espesor y del contenido de fibras colágenas en el tejido conectivo muscular, tanto en el endomisio como en el perimisio y el epimisio.

Los vasos sanguíneos y los nervios atraviesan las vainas de tejido conectivo y penetran en el interior del músculo, y cada fibra muscular está en estrecho contacto con numerosos capilares.

Características del músculo estriado con microscopía óptica

Tanto en las fibras musculares estriadas como lisas, el citoplasma se denomina **sarcoplasma** (gr. *sarx*, carne). En los cortes teñidos con HE, el citoplasma se tiñe de rojo con la eosina. La coloración es de un tono rojo más intenso y más violeta que en la tinción de las fibras colágenas. Se logra mejor diferenciación entre las células musculares y las fibras colágenas mediante el uso de métodos de coloración más selectivos, por ejemplo van Gieson, que tiñe las fibras colágenas de rojo y el sarcoplasma de amarillo (Fig. 13-4).

Las fibras del músculo esquelético son cilíndricas y presentan una notable variación de longitud y diámetro. En el ser humano, la **longitud de la fibra** varía en promedio desde menos de 1 mm (músculo estapedio, en el oído medio) hasta más de 30 cm (músculo sartorio). En la mayoría de los músculos, las fibras son más cortas que la longitud total del músculo y se fijan a tabiques de tejido conectivo intramusculares por el extremo no unido a tendón.

El **diámetro de la fibra** varía entre 10 y 100 μm , y los más grandes pueden visualizarse a simple vista. En un músculo determinado se encuentra una mezcla de fibras de distinto espesor, pero de todos modos hay un espesor promedio característico de las fibras. El aumento de tamaño de un músculo durante el desarrollo del individuo o por entrenamiento se debe al incremento del espesor de cada fibra (véase la Fig. 13-23). El aumento de espesor por entrenamiento se denomina **hipertrofia** (gr. *trofe*, nutrición, crecimiento), mientras que la disminución del espesor de las fibras y la consiguiente reducción de la masa muscular por falta de uso, por ejemplo ante el reposo prolongado y la cicatrización de una fractura, se denomina **atrofia**.

Cada fibra está rodeada por una delgada membrana transparente de alrededor de 1 μm de espesor, formada por la unión del plasmalema y la lámina externa (Fig. 13-5). En condiciones normales, no se observa en los cortes histológicos habituales. En las células musculares, el plasmalema también se denomina **sarcoplasma**.

Cada fibra muscular contiene finas fibrillas estriadas paralelas, denominadas **miofibrillas**, por

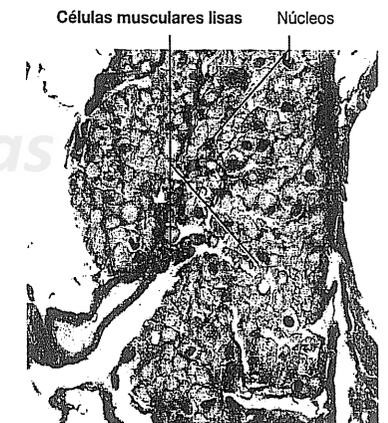


Fig. 13-4. Imagen con microscopio óptico de un corte transversal de células musculares lisas en la pared del esófago. Tinción de van Gieson. $\times 540$. Barra: 10 μm .

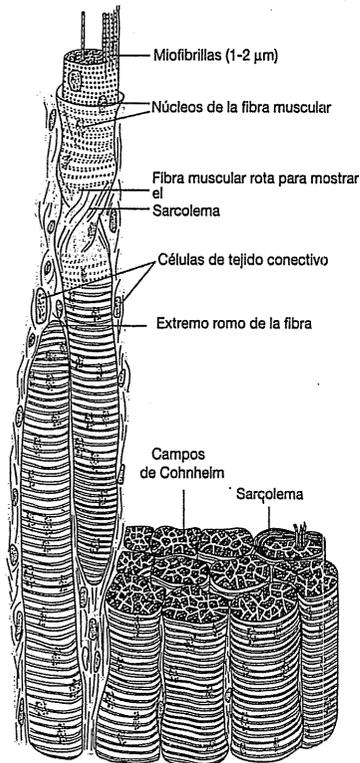


Fig. 13-5. Dibujo esquemático de la conformación detallada al microscopio óptico de las fibras del músculo esquelético. (Según Brödel).

lo general de un espesor de 1-2 µm (Fig. 13-6). En los cortes transversales, a menudo se observa que están agrupadas en los **campos de Cohnheim** (Fig. 13-5), un artefacto. Las estriaciones transversales se deben a que cada miofibrilla está formada por segmentos alternados con regularidad, de diferente índice de refracción. Toda la fibra aparece estriada porque, en las miofibrillas paralelas, la misma clase de segmentos se ordena a la par (Figs. 13-6 y 13-7).

La fibra muscular esquelética a menudo contiene varios cientos de núcleos, localizados justo por debajo del sarcolema (véase la Fig. 13-1). La ubicación periférica de los núcleos se distingue mejor en los cortes transversales (Fig. 13-8). En los cortes longitudinales, algunos núcleos parecen ubicados en la parte central de la fibra, pero en realidad se encuentran en la superficie o en la profundidad, de acuerdo con el espesor de la muestra. Los núcleos son aplanados y ovales en el sentido longitudinal de la fibra y están dispersos a lo largo de ésta.

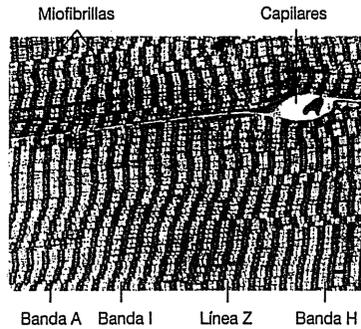


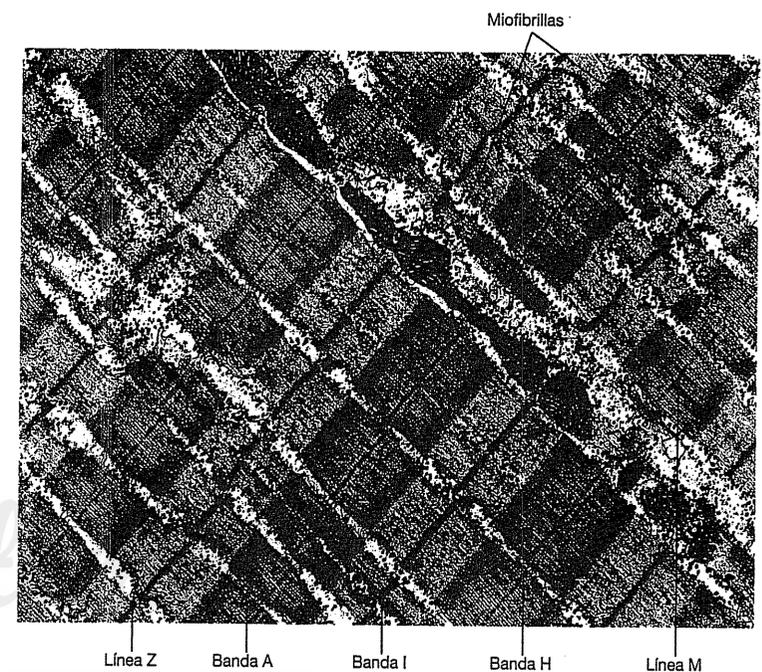
Fig. 13-6. Imagen con microscopio óptico de músculo esquelético. Se distingue una parte de dos fibras musculares separadas por un estrecho endomisio (en el que se ve un capilar). Se observa con claridad que las fibras musculares están formadas por miofibrillas estriadas. Corte incluido en plástico epon teñido con azul de metileno. ×2200. Barra: 5 µm.

Muy relacionados con la superficie de las fibras de músculo esquelético se encuentran núcleos más pequeños y más oscuros, pertenecientes a las células satélite, que son alargadas y aplanadas en la dirección de fibra muscular y se ubican dentro de la misma lámina externa. Son células madre de mioblastos, tienen importancia en la regeneración y también contribuyen al aumento de tamaño de un músculo en relación con el entrenamiento (véase la pág. 303).

Además de las miofibrillas, el sarcoplasma contiene los orgánulos y las inclusiones habituales. Cerca del polo nuclear se encuentran pequeños aparatos de Golgi y mitocondrias; estas últimas también aparecen en hileras entre las miofibrillas. Mediante coloraciones especiales, se demuestra la presencia de un **retículo sarcoplasmático** bien desarrollado que rodea las miofibrillas como una red y que corresponde al retículo endoplasmático liso en otros tipos celulares. Por último, es posible encontrar cantidades variables de glucógeno y gotas de lípido dispersos en el citoplasma.

Miofibrillas. Las estriaciones transversales características del músculo esquelético, que se distinguen como bandas claras y oscuras a través de cada fibra, se debe al contenido de miofibrillas estriadas. Las bandas transversales se visualizan en el músculo vivo y en cortes teñidos (Fig. 13-6). Las bandas con mayor índice de refracción se tiñen con intensidad, mientras que las de bajos índices de refracción casi no se tiñen. Las bandas oscuras se denominan **bandas A**, porque son *anisotrópicas* (birrefringentes) a la luz polarizada. Las bandas claras se denominan **bandas I**, porque en su mayor parte son *isotrópicas* (monorrefringentes) a la luz polarizada (Fig. 13-2d). Cada banda A posee una zona transversal menor, la **banda H** (al. *hell*, claro), que se tiñe débilmente en los cortes histológicos, y cada banda I es cortada por una **línea Z** bien definida (al. *Zwischenscheibe*, disco intermedio) o **disco Z** (dado que en tres dimensiones es una estructura con forma de dis-

Fig. 13-7. Imagen con microscopio electrónico de parte de una fibra de músculo esquelético. Se identifican con facilidad las miofibrillas individuales y las bandas A, las bandas I, las bandas H y las líneas Z. ×18.000. Barra: 500 nm. (Cedido por J.V. Small).



co), que se tiñe con intensidad. En el centro de la banda H se distingue una línea angosta, la **línea M**. El segmento entre dos líneas Z sucesivas se denomina **sarcómero** y es la *unidad estructural y funcional de la miofibrilla*. Un sarcómero mide unos 2,5 µm de largo, de los cuales la banda A

representa alrededor de 1,5 µm y cada mitad de la banda I, unos 0,5 µm en reposo. La longitud del sarcómero varía con el estado de contracción del músculo y alcanza una extensión máxima de 3 µm, pero disminuye hasta alrededor de 1,5 µm en la contracción. La longitud de la banda A es constante, mientras que la banda I se acorta durante la contracción. Por lo general, con la microscopía óptica sólo son visibles las bandas A e I, y en ocasiones, las líneas Z y M (Fig. 13-6); pero todas las bandas se distinguen con facilidad en las imágenes captadas con microscopio electrónico (Fig. 13-7).

Estudios estructurales, bioquímicos e inmunohistoquímicos han demostrado que la miosina se localiza en toda la banda A, mientras que la actina se encuentra en la banda I y en partes de la banda A (Fig. 13-9).

Ultraestructura de la fibra muscular esquelética

El sarcolema es de tipo trilaminar común. En la superficie citoplasmática interna se encuentra la proteína **distrofina** unida a glucoproteínas transmembrana, que fijan el sarcolema a la matriz extracelular por medio de su dominio extracelular. En cuanto a la secuencia de aminoácidos, la distrofina se asemeja a la *espectrina*, que confiere rigidez a la membrana celular de los eritrocitos

Núcleos Fibras de músculo esquelético



Fig. 13-8. Imagen con microscopio óptico de un corte transversal de fibras musculares de la lengua. Corte coloreado con hematoxilina-eosina. ×275. Barra: 20 µm.

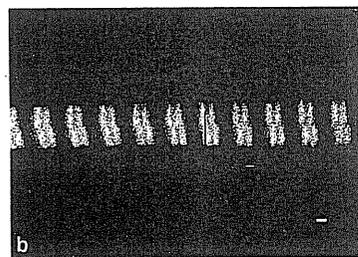
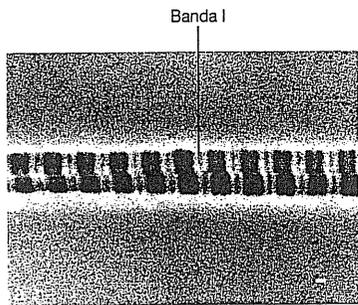


Fig. 13-9. Imágenes con microscopio óptico de dos miofibrillas aisladas de músculo esquelético de conejo, captadas por microscopía de contraste de fase (a) y de fluorescencia (b), respectivamente. Luego de ser aisladas, las miofibrillas fueron sumergidas en una solución de anticuerpo fluorescente antiactina, que confiere fluorescencia blanca en b. En comparación con a, se detecta que la antiactina se ha unido a las bandas I. Ambas imágenes $\times 2000$. Barra: 5 μm . (Cedidas por P. Andersen y J.V. Small).

y es fundamental para el mantenimiento de la forma bicóncava y la fuerza mecánica (véase el Capítulo 10, pág. 235). Se cree que la distrofina tiene un efecto estabilizante mecánico similar sobre el sarcolema y es posible que la carencia o la modificación de ésta causen mayor predisposición a lesiones relacionadas con la contracción, además de mayor permeabilidad para los iones calcio. La distrofina también es semejante a la actinina α y se cree que además tiene por función fijar los filamentos de actina al sarcolema. En diversos tipos de la grave enfermedad **distrofia muscular**, hay carencia de distrofina o anomalías en su composición.

Además de las miofibrillas, sólo el **retículo sarcoplasmático** presenta detalles importantes con microscopía electrónica. Como se mencio-

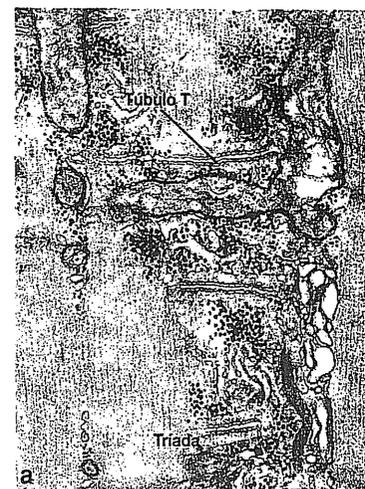
Distrofia muscular

La **distrofia muscular progresiva** incluye un grupo de patologías que se caracterizan por la degeneración progresiva de las fibras musculares esqueléticas. En la **distrofia muscular de Duchenne**, los síntomas se presentan ya antes de los 5 años de edad, por ejemplo, porque el niño tiene dificultad para levantarse de la posición de sentado o acostado, y a partir de los 10-12 años, por lo general no puede caminar. La muerte suele ocurrir alrededor de los 20 años. En la más benigna **distrofia muscular de Becker**, los síntomas suelen comenzar recién en los primeros años de la edad adulta y a menudo el paciente recién se ve forzado a usar silla de ruedas después de transcurridos unos 25 años; la duración de la vida puede ser normal. Tanto la distrofia de Duchenne como la de Becker se deben a *mutaciones de los genes que codifican la distrofina*. En el tipo de Duchenne, la mutación implica que no se forma nada de distrofina o que ésta es no funcional, mientras que en el tipo de Becker hay disminución de la producción de distrofina

o parte de ella es anormal, pero parcialmente funcional. Ambas patologías son hereditarias recesivas ligadas al sexo (la predisposición es portada por la madre y la patología se expresa sólo en los hijos varones), pero alrededor de la tercera parte de los casos se debe a mutaciones nuevas, es decir, sin predisposición familiar a la enfermedad. Se cree que la mayor frecuencia de mutaciones en el gen de la distrofina se debe a que hasta el momento es el gen más grande estudiado en el ser humano. Cabe destacar que existen otros tipos de distrofia muscular que no se deben a mutaciones del gen de la distrofina.

El conocimiento del gen de la distrofina y del producto génico plantea la posibilidad de futuros tratamientos por tecnología genética de estas graves enfermedades. Experimentos recientes con inserción de un gen normal para distrofina (mediante técnicas de DNA recombinante) en fetos murinos portadores de la forma mutada del gen han mostrado resultados promisorios, con curación de los ratones.

Fig. 13-10. Imágenes de músculo esquelético en cortes longitudinal (a) y transversal (b) captadas con microscopio electrónico. En a, el corte es tangencial a una miofibrilla y se distinguen los elementos longitudinales del retículo sarcoplasmático, además de las triadas transversales. (Cedida por P. Flood). En b se observan los elementos del retículo sarcoplasmático que rodean cada miofibrilla cortada en sentido transversal. (Cedida por J.V. Small).



nó antes, desde el punto de vista histológico corresponde al retículo endoplasmático liso de otras células, pero en la fibra muscular conforma una red densa de **sarcotúbulos** que rodean cada miofibrilla (Figs. 13-10 y 13-11). Frente a las bandas A, la mayor parte de los sarcotúbulos transcurren en sentido longitudinal y se anastomosan entre sí, pero además, por fusión se forma un tubo más grande: el **retículo de contacto** o **cisterna terminal**. Dos de estos tubos rodean la miofibrilla a ambos lados de un tubo más delgado, el **túbulo transverso** o **túbulo T**. En conjunto, los tres tubos constituyen una **triada** (Fig. 13-11). En los músculos de mamíferos hay 2 triadas para cada sarcómero, que rodean la miofibrilla en la zona correspondiente a la transición entre las bandas A e I. Los túbulos T son invaginaciones del sarcolema. A través del túbulo T, un potencial de acción (una onda despolarizante) se propaga con rapidez desde la superficie de la fibra hasta su interior, donde favorece la liberación de iones calcio desde el retículo hacia el sarcoplasma circundante.

Entonces, el incremento de la concentración de iones calcio en el sarcoplasma produce la contracción de la fibra muscular (véase el pág. 296). La denominación **acoplamiento excitación-contracción** comprende los fenómenos que ocurren desde la excitación del sarcolema, con creación del potencial de acción y su propagación hacia el interior de la fibra muscular, hasta la liberación de iones calcio, con producción de la contracción, que finaliza cuando la concentración de iones calcio en el sarcoplasma disminuye hasta alcanzar el nivel en reposo, por bombeo de los iones

calcio otra vez hacia la luz de la cisterna terminal (mediado por una ATPasa de Ca^{++}).

Ultraestructura de las miofibrillas. Las miofibrillas están conformadas por dos tipos de **miofilamentos** (Figs. 13-2e-i y 13-13), con distintos espesores, longitudes y composición química. Los filamentos *gruesos* (de unos 14 nm de diámetro) contienen miosina y se denominan **filamentos de miosina**. Los filamentos *finos* (de unos 7 nm de diámetro) contienen actina y se denominan **filamentos de actina**. En una parte de la banda A, se superponen los filamentos gruesos de miosina y los filamentos finos de actina (Fig. 13-2e-i). Los filamentos de miosina, de 1,5 μm de largo, sólo llegan hasta el límite de las bandas A. La distancia entre los filamentos de miosina es de unos 45 nm. Los filamentos de actina parten de cada disco Z, desde donde se extienden 1 μm en cada dirección. Forman la banda I, pero continúan una distancia variable dentro de la banda A, donde se ubican entre los filamentos de miosina. *El patrón de estriaciones transversales varía con el alcance de la superposición de los dos tipos de filamentos.* La banda A se compone de la zona de superposición de los filamentos de miosina y de actina, mientras que la banda I sólo contiene filamentos de actina, y la banda H, sólo filamentos de miosina. La línea M es una estructura transversal que une la porción media, más gruesa, de los filamentos de miosina. La línea M está compuesta por las proteínas fijadoras de miosina **miomesina** y **proteína C**. En los cortes transversales, los filamentos forman un patrón hexagonal característico. En la zona de superposición, cada filamento de miosina está rodeado por 6 filamentos de actina (Fig. 13-2i).

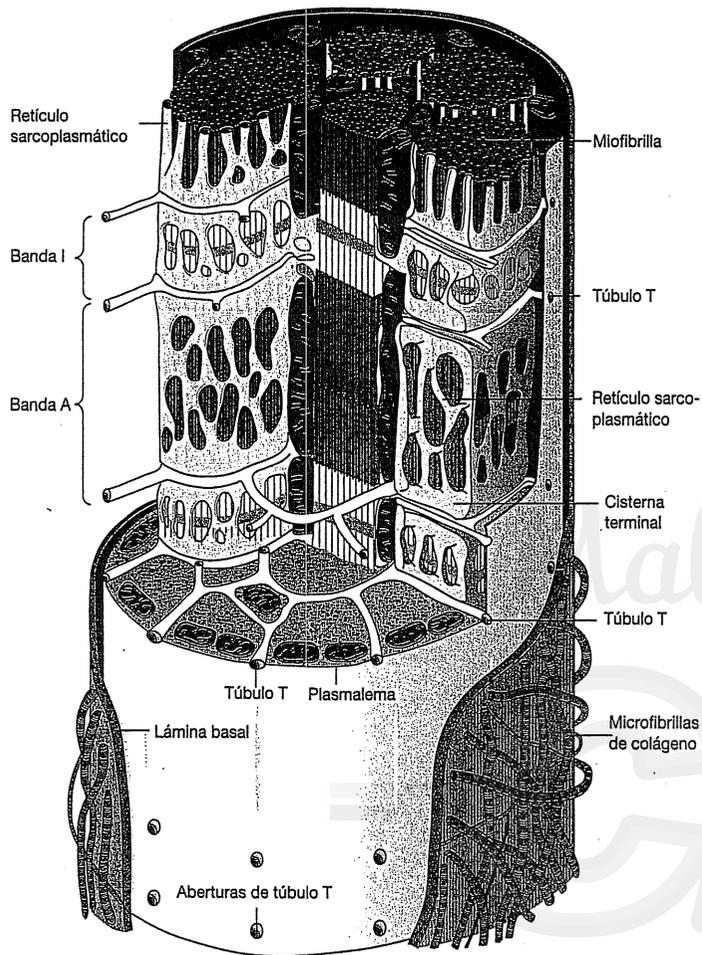


Fig. 13-11. Dibujo esquemático que muestra en tres dimensiones las características ultraestructurales de una fibra muscular esquelética. (Según Krstic).

Desde los filamentos de miosina, una serie de estructuras formadoras de puentes radiales se extiende hacia los filamentos de actina. Estos puentes faltan en una zona ubicada alrededor del centro de la banda H; esta región menos densa se denomina banda pseudo H (en la Figura 13-2e, coinciden las bandas H y pseudo H). Los puentes crean la interacción entre la actina y la miosina durante la contracción (véase la pág. 296).

En los cortes longitudinales se observa que cada filamento de actina se localiza frente al espacio situado entre 2 filamentos de actina sobre la cara opuesta de la línea Z, y los filamentos de actina opuestos se relacionan a través de la línea Z mediante filamentos Z (Fig. 13-2e). Se cree que cada filamento de actina forma la punta de

una pirámide cuyas caras están formadas por los filamentos Z (Fig. 13-14). Se desconoce la composición de los filamentos Z, pero gran parte del material electrodensito del disco Z está compuesto por actinina α , que une los filamentos de actina con el disco Z por sus extremos plus.

Los discos Z de las miofibrillas periféricas están relacionados con el sarcolema a través de estructuras que contienen vinculina, los costámeros, que forman bandas o condensaciones con aspecto de costillas sobre la cara interna del sarcolema, con una banda frente a cada disco Z en las miofibrillas adyacentes. Los discos Z, y en consecuencia los sarcómeros, también se mantienen en su lugar, uno frente al otro a través de la fibra, mediante una densa red de filamentos intermedios

Acoplamiento excitación-contracción en las fibras musculares esqueléticas: base biomolecular

A la altura de la tríada hay una hendidura de sólo 15 nm entre las membranas del túbulo T y del retículo sarcoplasmático. En la membrana del túbulo T se encuentra un complejo proteico compuesto por cuatro partículas. Se cree que este complejo corresponde al receptor de dihidropiridina (DHP), que fija DHP, un marcador de los canales de calcio activados por voltaje. Las 4 partículas de la membrana del túbulo T se localizan frente a cuatro partículas proteicas equivalentes en la membrana de las cisternas terminales (del retículo sarcoplasmático). Estas últimas partículas, que sobresalen en el complejo de contacto, forman los denominados pedículos de unión, dispuestos en hileras paralelas al eje longitudinal del túbulo T (Fig. 13-12). Las cuatro partículas de cada pedículo de unión representan el dominio citoplasmático de cuatro canales de liberación de calcio y todo el complejo de estos cuatro canales se denomina también receptor de rianodina (pues el complejo fija específicamente el alcaloide vegetal rianodina, que favorece la liberación de calcio desde el retículo sarcoplasmático).

La cisterna terminal contiene en la luz un material amorfo, compuesto en su mayor parte por la proteína calsecuestrina que fija los iones calcio y así mantiene su elevada concentración en la luz de la cisterna.

Se cree que cuando la onda de despolarización del potencial de acción ingresa en la fibra muscular a través de los túbulos T se produce

un cambio de la conformación del receptor de DHP, lo que a continuación causa la apertura de los canales de calcio en el receptor de rianodina de los pedículos de unión, con el consiguiente vaciamiento de iones calcio desde el retículo sarcoplasmático. Por lo tanto, la función del receptor de DHP en el músculo esquelético se transforma de ser un canal de calcio activado por voltaje a ser un regulador activado por voltaje de los canales de calcio del receptor de rianodina.

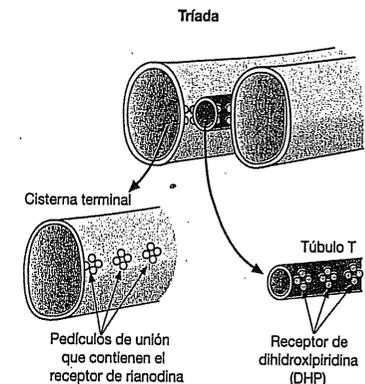


Fig. 13-12. Dibujo esquemático que muestra los pedículos de unión de la cisterna terminal y los receptores de DHP contrapuestos en el túbulo T (véase el texto para los detalles).

que conforman un citoesqueleto rígido de la fibra. Los filamentos de esta red forman una estructura anular unida al disco Z en cada miofibrilla. Las estructuras anulares están unidas entre sí mediante fibras transversales entre las miofibrillas, por lo cual los discos Z y los sarcómeros mantienen su ubicación enfrentada. Los filamentos intermedios están compuestos por desmina, proteína específica de las células musculares (véase también el Capítulo 3, pág. 109).

Además de los filamentos de actina y miosina, los sarcómeros contienen un tercer tipo de filamentos, designados filamentos de titina, compuestos por la proteína titina y de sólo 4 nm de diámetro, por lo que no se distinguen con la microscopía electrónica convencional, pero pueden ser demostradas mediante métodos especiales. La titina es el polipéptido de mayor

tamaño conocido (de allí el nombre titina, del gr. titan, batalla, es decir, de la familia de guerreros titanes). Cada molécula se extiende desde la línea M hasta el disco Z, es decir a través de la mitad del sarcómero, dado que se fija al disco Z (Fig. 13-15) y a un filamento de miosina. En consecuencia, el filamento de titina tiene una parte en la banda A unida en toda su extensión a un filamento de miosina y una porción elástica ubicada en la banda I entre los filamentos de actina. Los filamentos de titina mantienen los filamentos de miosina en su lugar, en la parte media del sarcómero. Además, confieren elasticidad a las miofibrillas y son la causa de cierta resistencia contra el estiramiento que presenta cada músculo, con independencia de la interacción entre actina y miosina. Se cree que el objetivo perseguido es contrarrestar la extensión excesiva de las fibras musculares.

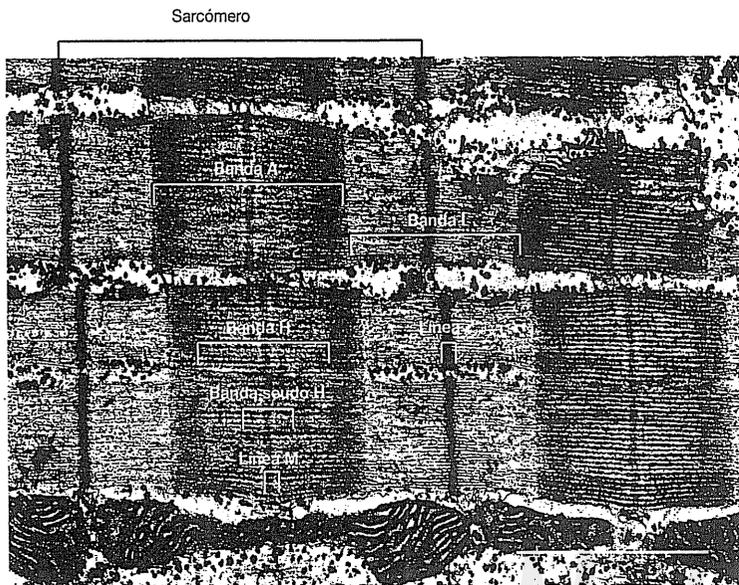
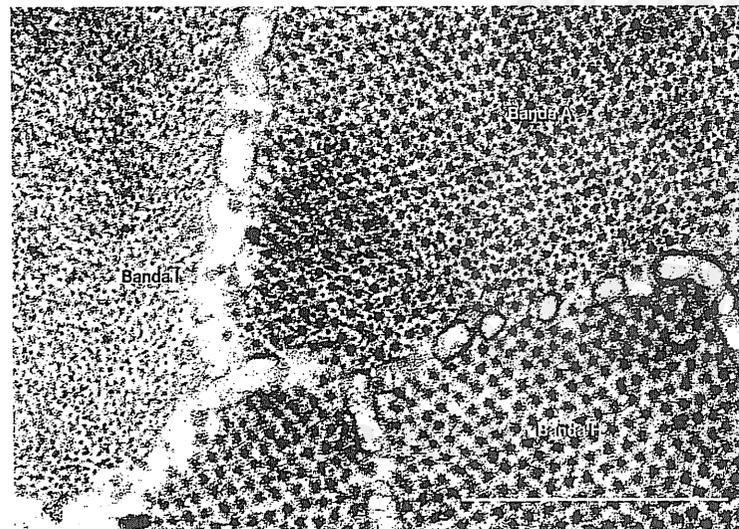


Fig. 13-13. Imágenes captadas con microscopio electrónico de cortes longitudinal (a) y transversal (b) de músculo esquelético. Tanto en los cortes longitudinales como en los transversales se pueden diferenciar los filamentos gruesos de miosina de los finos de actina. En a se han marcado todas las bandas y líneas reconocibles. En b se observa un corte transversal de las bandas A, I y H, puesto que las 4 miofibrillas cortadas a través están corridas a lo largo entre sí en relación con la localización de los miofilamentos. a $\times 36.000$. Barra: 200 nm. b $\times 50.000$. Barra: 200 nm. (Ambas imágenes cedidas por J.V. Small).



Base ultraestructural de la contracción. La longitud del sarcómero disminuye durante la contracción, y mediante estudios por difracción de rayos X y microscopía electrónica se ha establecido que los filamentos de actina se deslizan más hacia el centro de la banda A durante el acortamiento del sarcómero. De este modo, se hacen más angostas las bandas H e I, mientras que la banda A mantiene inalterada su longitud

(Fig. 13-16). Este mecanismo de la contracción, denominado "hipótesis de deslizamiento de los filamentos", fue descrito por primera vez por Huxley, en 1954; como resultado de dicho mecanismo, los discos Z se acercan entre sí por tracción y se acorta toda la miofibrilla (y por lo tanto, la fibra muscular). Antes del planteo de esta hipótesis, se consideraba que la contracción muscular era un acortamiento activo de la miosina.

Fig. 13-14. Dibujo esquemático de la conformación propuesta para la línea Z en el músculo esquelético. (Según Schmalbruch y Ruska, en Hirsch, Ruska y Sitte).

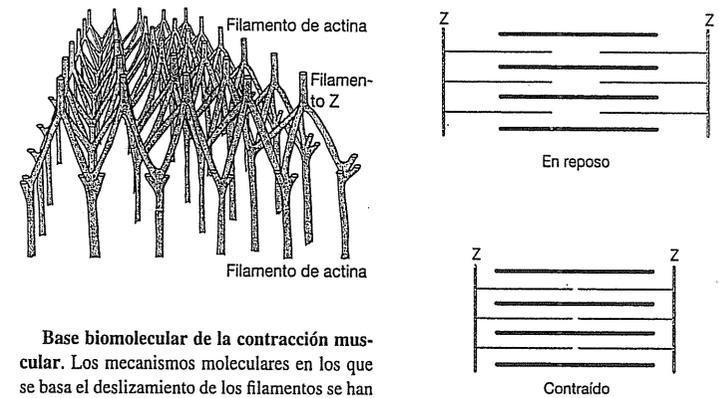


Fig. 13-16. Dibujo esquemático que muestra cómo el sarcómero se acorta por deslizamiento de los filamentos durante la contracción.

actina F (Fig. 13-17). La troponina es una proteína globular grande ubicada sobre un extremo de cada molécula de tropomiosina, es decir, a intervalos de 40 nm sobre el filamento de actina. La troponina se compone de tres polipéptidos: la troponina T fija todo el complejo de la troponina a la tropomiosina; la troponina I se une a la actina, por lo que inhibe la unión de la actina a la miosina; la troponina C fija iones calcio.

Los filamentos de miosina están formados por la proteína miosina, compuesta por dos cadenas pesadas y cuatro cadenas ligeras o livianas. La molécula de miosina comprende una porción con forma de bastón o "cola", en la que las dos cadenas pesadas (cada una en forma de hélice alfa) se enroscan para formar una espiral arrollada que confiere a la cola cierta rigidez (Fig. 13-18). En el extremo de la cola, las dos cadenas pesadas se separan y cada una forma una cabeza de miosina globular. A cada cabeza de miosina se adosan dos cadenas ligeras, de las cuales se cree que la cadena ligera esencial tiene importancia estructural para estabilizar la cabeza de miosina, mientras que la cadena ligera reguladora es importante para la regulación de la contracción

Base biomolecular de la contracción muscular. Los mecanismos moleculares en los que se basa el deslizamiento de los filamentos se han definido con claridad mediante investigaciones detalladas sobre las características moleculares de los miofilamentos.

En su mayor parte, los filamentos de actina están formados por una proteína globular, la actina G, polimerizada en dos cordones idénticos: la actina F (de fibras), que forma una hélice doble como dos cadenas de perlas. Esta hélice doble representa la columna vertebral del filamento de actina (Fig. 13-17). Mediante el "método de las puntas de flecha", se demuestra que los filamentos de actina poseen polaridad, con un extremo plus y otro minus (véase el Capítulo 3, pág. 103). El extremo plus del filamento de actina se fija al disco Z, mientras que el minus se orienta en dirección opuesta. Las proteínas fijadoras de actina tropomodulina y nebulina regulan la longitud de los filamentos de actina. La tropomodulina "sella" el extremo minus libre e impide la despolimerización. La nebulina tiene una longitud proporcional al filamento de actina y se cree que funciona como patrón que establece el largo de alrededor de 1 μm , medida de todos los filamentos de actina.

A los filamentos de actina se fijan dos proteínas de importancia para la regulación de la contracción. La tropomiosina es una molécula proteica de 40 nm de longitud (compuesta por dos cadenas polipeptídicas enroscadas) ubicada en los surcos que hay entre los dos cordones del filamento de

Fig. 13-15. Dibujo esquemático de un sarcómero, que muestra la forma y la localización de los filamentos de titina.

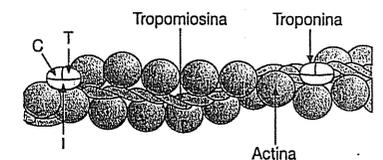
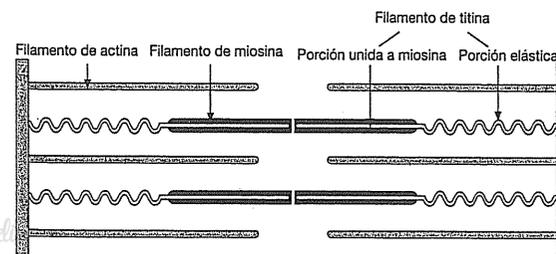


Fig. 13-17. Dibujo esquemático de la configuración molecular propuesta para un filamento de actina.

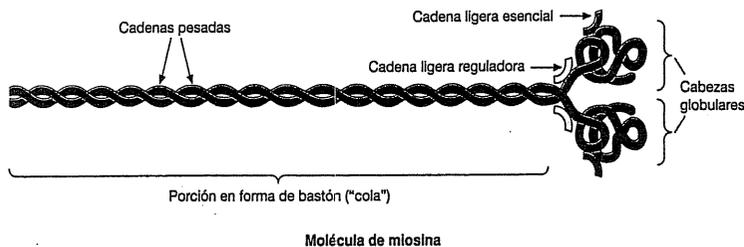


Fig. 13-18. Dibujo esquemático de la configuración molecular de una molécula de miosina.

muscular en el músculo *liso* (véase la pág. 310) y en el músculo esquelético terminó su evolución para "sólo" tener función estabilizadora similar a la de la cadena ligera esencial.

La forma descrita de la miosina, con dos cabezas, también se denomina **miosina II**, dado que existe una forma con sólo una cabeza, la **miosina I**. La miosina I es la forma que interviene en la interacción entre actina y miosina en *células no musculares*.

Mediante la enzima tripsina, se escinden las moléculas de miosina en dos subunidades: la **meromiosina ligera (LMM)** (gr. *meros*, parte; ing. *light meromyosin*), que representa la mayor parte de la porción con forma de bastón de la molécula de miosina, y la **meromiosina pesada (HMM)** (ing. *heavy meromyosin*), compuesta por el resto de la porción con forma de bastón de la molécula de miosina y las dos cabezas de miosina globulares (Fig. 13-18). Mediante la enzima papaína, es posible escindir las cabezas de la porción con forma de bastón en la HMM, por lo que se han aislado las cabezas y se han estudiado sus propiedades.

Cada una de las cabezas de miosina actúa como ATPasa. Además, cada una posee un sitio fijador de actina.

En el filamento de miosina, las moléculas de miosina se agrupan con las porciones en forma de bastón paralelas al eje longitudinal del filamento. Las cabezas de miosina se localizan en el extremo de la molécula orientado en dirección opuesta a la línea M (Fig. 13-2e y l), y con el microscopio electrónico se visualizan como los mencionados puentes transversales. La polarización del fila-

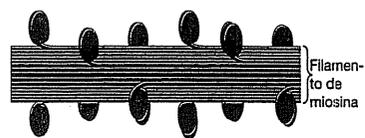


Fig. 13-19. Dibujo esquemático de la compactación de las moléculas de miosina en un filamento de miosina.

mento de miosina, con las cabezas orientadas en dirección opuesta a la línea M, es la causa por la cual la parte central de la banda H carece de puentes transversales, lo que crea la banda pseudo H ("zona desnuda" de Huxley).

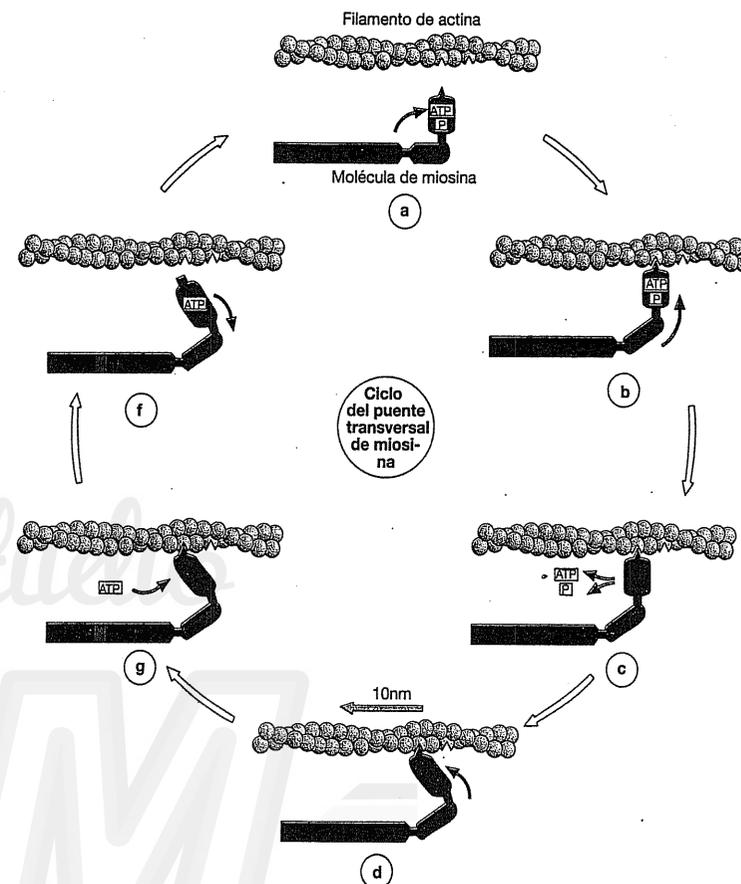
Las cabezas de miosina se disponen en espiral a lo largo del filamento de miosina con una distancia de unos 40 nm entre cada giro, dado que las moléculas de miosina están desplazadas en dirección longitudinal y, así, se superponen (Fig. 13-19). Las moléculas de miosina son flexibles debido a la presencia de una "bisagra" en la porción con forma de bastón, correspondiente a la transición entre las meromiosinas ligera y pesada (Fig. 13-20). Además, la cabeza de miosina es móvil en la transición hacia la porción con forma de bastón de la molécula de miosina.

El **deslizamiento de los filamentos de actina respecto de los de miosina durante la contracción** tiene lugar debido a que la molécula de miosina recorre el denominado **ciclo del puente transversal de miosina** (Fig. 13-20), en el cual la cabeza de miosina se fija a la actina, tracciona del filamento de actina (por un cambio de conformación de la molécula de miosina) y después interrumpe la unión. Al repetir este ciclo (unión, tracción, interrupción de la unión), se desplaza (desliza) el filamento de actina a lo largo del filamento de miosina en dirección a la banda H. La energía del proceso es producida por escisión de ATP, catalizada por la porción ATPasa de la cabeza de miosina.

Unión neuromuscular

La **zona de contacto entre una fibra nerviosa motora y una fibra de músculo esquelético se denomina placa motora terminal**. La fibra nerviosa motora termina en varias ramificaciones cortas que, como una mano con dedos irregulares, establecen contactos con las fibras musculares, con una ramificación para cada una de ellas. La zona de contacto crea un pequeño engrosamiento en forma de placa, denominado **placa motora terminal**, que puede distinguirse con microscopía óptica mediante reacción histoquímica para la enzima acetilcolinesterasa, relacionada con la placa terminal (Fig. 13-21). Una fibra muscular posee

Fig. 13-20. Dibujo esquemático de la base biomolecular del ciclo del puente transversal de miosina (véase el texto para los detalles).



sólo una **placa motora terminal**, localizada cerca del centro lineal de la fibra. En la superficie de la fibra muscular se encuentran cavidades denominadas **criptas sinápticas primarias** (Fig. 13-22), donde se ubican las terminaciones axónicas. En cada cripta sináptica primaria, también hay una serie de hendiduras estrechas en la fibra muscular: las **criptas sinápticas secundarias**.

Mediante microscopía electrónica, se visualizan las células de Schwann (véase el Capítulo 14) sobre la superficie de la terminación axónica (Fig. 13-22). No se extienden hacia el interior de las criptas sinápticas, donde el axolema (es decir, el plasmalema que rodea el axón) y el sarcolema se encuentran uno al lado del otro, separados tan sólo por un espacio de unos 30-50 nm. La lámina externa del sarcolema recubre las criptas sinápticas primarias y secundarias. En el axoplasma se distinguen cúmulos de vesículas de unos 50 nm de diámetro, que corresponden a las ve-

culas **sinápticas** de las sinapsis entre células nerviosas.

Las vesículas sinápticas contienen **acetilcolina**, que actúa como sustancia neurotransmisora para la propagación del estímulo nervioso desde el axón al sarcolema. El potencial de acción que llega a la placa motora terminal libera acetilcolina por exocitosis de las vesículas hacia la hendidura sináptica, donde las moléculas de acetilcolina se unen a **receptores de acetilcolina** (de tipo nicotínico) localizados sobre la membrana postsináptica (sarcolema). La unión de la acetilcolina con el receptor produce un aumento rápido, pero de corta duración, de la permeabilidad para los iones sodio, por lo que la membrana postsináptica se despolariza como punto de inicio de un potencial de acción que se difunde por todo el sarcolema (véase el Capítulo 7, pág. 197). En consecuencia, el receptor de acetilcolina es un canal iónico para sodio ac-

Ciclo del puente transversal de miosina: base biomolecular

En el músculo en reposo (Fig. 13-20a), la ATPasa de la cabeza de miosina ha escindido el ATP (que en condiciones normales siempre se encuentra en el músculo) y la energía liberada por la escisión causó un cambio de conformación de la cabeza de miosina, que "acumula tensión como un resorte" debido a haber variado su dirección desde un ángulo de unos 45° con la porción con forma de bastón de la molécula de miosina (con la cabeza de miosina inclinada hacia la banda H) hasta una posición con un ángulo de casi 90° con el bastón de miosina. Los productos de la escisión del ATP, ADP y fosfato, permanecen unidos a la ATPasa de la cabeza de miosina, que recién libera los productos cuando la cabeza de miosina se une a la actina. La fibra muscular se activa por la producción de un potencial de acción por un impulso nervioso que causa la liberación de iones calcio desde el retículo sarcoplasmático y eleva la concentración en el citosol. La unión de iones calcio a la troponina C desencadena una variación de conformación del complejo de troponina, que desplaza la molécula de tropomiosina de modo que ya no cubre el sitio de unión para la miosina en la actina. Esto inicia el ciclo de la contracción, dado que la cabeza de miosina ahora se fija al sitio de unión libre sobre la actina (Fig. 13-20b), lo que induce la liberación de ADP y fosfato por la ATPasa de la cabeza de miosina (Fig. 13-20c) y separa la cabeza de miosina de la tensa posición de 90° a su posición de 45° (Fig. 13-20d). Como la cabeza de miosina está unida a la actina durante el movimiento, esto implica que el filamento de actina es traccionado unos 10 nm en dirección de la banda H (es obvio que gran cantidad de cabezas de miosina desarrollan esta actividad al mismo tiempo). La inclinación de la cabeza de miosina hasta la posición de 45° implica también que los sitios de unión para ATP en la ATPasa de la cabeza de miosina son accesibles, por lo que allí se fija ATP (Fig. 13-20e). Esto desencadena un cambio de conformación del sitio de unión de la actina sobre la cabeza de miosina y se interrumpe la unión con la actina (Fig. 13-20f). Una vez interrumpida la unión entre la cabeza de miosina y el filamento de actina, se escinde ATP y la energía liberada

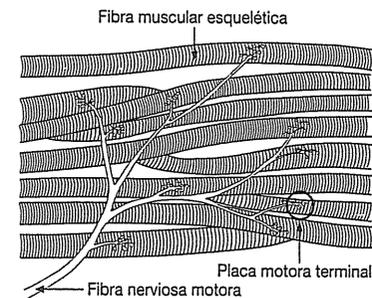
vuelve a crear tensión sobre la cabeza de miosina al pasar a la posición de 90°. Así se vuelve al punto de inicio del ciclo (Fig. 13-20a), que puede repetirse, lo cual ocurre con una velocidad de 1-3 veces por segundo mientras permanezca activada la fibra muscular al mantenerse la concentración elevada de iones calcio en el citosol y la producción de ATP. Por lo tanto, la repetición del ciclo implica que el filamento de actina es traccionado paso a paso (de 10 nm) hacia la banda H. Cuando se interrumpe la activación, disminuye la concentración de iones calcio al nivel de reposo, en el cual los iones de calcio ya no están unidos a la troponina C. De este modo se modifica la conformación del complejo de troponina hasta retornar al estado de reposo, por lo que la molécula de tropomiosina vuelve a cubrir el sitio de unión para la cabeza de miosina sobre el filamento de actina. De esta manera, se detiene el ciclo de la contracción en la etapa de relajación del músculo (Fig. 13-20a). El ciclo de la contracción requiere, además de iones calcio, la presencia de cantidades suficientes de ATP. El rigor mortis (rigidez cadavérica) se debe precisamente a que no se mantienen las cantidades necesarias de ATP para mantener activa la ATPasa de Ca⁺⁺ (que disminuye la concentración de iones calcio por bombeo hacia el interior del retículo sarcoplasmático), por lo que las cabezas de miosina permanecen unidas a los filamentos de actina en correspondencia con la situación de la Figura 13-20d, y el músculo no puede pasar al estado de relajación.

El modelo descrito para la base biomolecular del mecanismo de deslizamiento de los filamentos ha sido bien estudiado experimentalmente y tiene aceptación general, si bien existen puntos de vista controvertidos respecto de algunos detalles (p. ej., el grado de movilidad de las cabezas de miosina y si parte de la porción con forma de bastón también se desplaza). Con microscopía electrónica de los puentes transversales conformados por las cabezas de miosina, es característico observar que se ubican en ángulos de 45° o de 90° con los filamentos de actina, nunca en un ángulo intermedio, lo cual es una de las bases de la descripción del modelo de movimiento de las cabezas de miosina.

tivo por neurotransmisor. La acetilcolina es degradada al cabo de unos pocos milisegundos por la enzima acetilcolinesterasa, localizada en la lámina externa (lámina basal) de la membrana

postsináptica. Un único impulso nervioso libera la cantidad exacta de acetilcolina necesaria para producir un potencial de acción en el sarcolema que, a través de los túbulos T, induce la libera-

Fig. 13-21. Dibujo esquemático que muestra cómo una fibra nerviosa motora se divide en muchas ramificaciones finas, cada una de las cuales forma una placa motora terminal sobre una fibra muscular esquelética. En conjunto, la fibra nerviosa y todas las fibras musculares que inerva se denominan unidad motora.



ción de iones calcio desde el retículo sarcoplasmático (véase el Recuadro, pág. 295) y, así, una única contracción de la fibra muscular.

Las fibras musculares y los tendones poseen órganos terminales sensitivos complejos, denominados husos neuromusculares y órganos tendinosos (véase el Capítulo 14, págs. 350-351).

Fibras musculares rojas, intermedias y blancas

Los distintos músculos esqueléticos varían algo en el color cuando se analizan en fresco a simple vista. Además, las fibras de un mismo músculo no tienen un diámetro uniforme. En los músculos rojos predominan las fibras rojas, que son delgadas y de color rojo oscuro por el gran contenido de mioglobina (el pigmento rojo de los músculos). En los músculos blancos, predominan las fibras blancas, más gruesas y claras, debido al menor contenido de mioglobina. Estos dos tipos distintos de fibras se demuestran y se definen con facilidad mediante métodos histoquímicos e inmunohistoquímicos.

Las fibras musculares también pueden clasificarse sobre la base del tipo de contracción, es decir, su reacción de acuerdo con la ley del todo o nada: una fibra muscular aislada siempre se contrae al máximo ante el estímulo, aunque con diferente velocidad. Todas las fibras musculares pertenecientes a la misma unidad motora (inervadas por el mismo axón) son del mismo tipo.

La siguiente descripción corresponde a las condiciones en los seres humanos, en los cuales prácticamente todas las fibras de músculo esquelético (al igual que en todos los mamíferos) son de tipos contráctiles.

En la mayoría de los músculos esqueléticos humanos, hay fibras de contracción *más rápida* y *más lenta*, que se diferencian con mayor facilidad mediante la determinación histoquímica de ATPasa miofibrilar (Fig. 13-23). Sobre esta base, las fibras se clasifican en *fibras tipo I*, con escasa actividad de ATPasa, y *fibras tipo II*, con elevada actividad de ATPasa. A su vez, las fibras tipo II se clasifican en tres subtipos; *tipo IIa*, *IIb* y *IIx*, donde este último posiblemente sea un precursor de los otros dos tipos de fibras.

Las **fibras tipo I** son de contracción lenta y corresponden a las fibras rojas mencionadas. A menudo, son relativamente finas y forman unidades motoras pequeñas. Las fibras tipo I poseen elevado contenido de mitocondrias en relación con las miofibrillas y son resistentes al agotamiento, dado que reciben la mayor parte de la energía del metabolismo oxidativo de la grasa primaria en sus numerosas mitocondrias.

Las **fibras tipo IIa** se contraen con velocidad intermedia. Contienen muchas mitocondrias, pero menos que las fibras tipo I. Este tipo de fibras también es resistente al agotamiento, y parece que

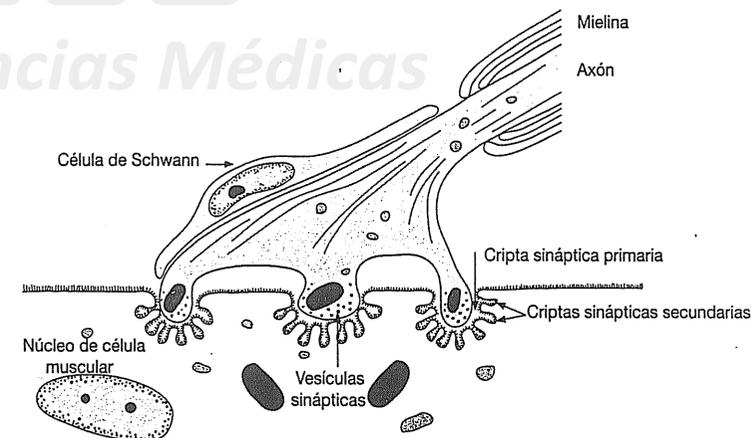


Fig. 13-22. Dibujo esquemático del aspecto ultraestructural de una placa motora terminal.

Miastenia grave

En la enfermedad **miastenia grave** (gr. *mys*, músculo, *aesthesia*, debilidad), el paciente padece una definida debilidad muscular con rápida transición a la impotencia. La enfermedad es **autoinmunitaria**, es decir que se debe a la formación de anticuerpos contra el receptor de acetilcolina en la placa motora terminal, como se demuestra en más del 90% de los pacientes con miastenia generalizada. Esta enfermedad es la mejor estudiada y mejor conocida de todas las patologías autoinmunitarias. Los anticuerpos se fijan a los receptores y causan su endocitosis (mediada por receptores, como en la hiporregulación común de los receptores) o les bloquean (también pueden destruir los receptores por una acción mediada por el complemento). Si bien la producción de anticuerpos se debe a una respuesta inmunitaria de linfocitos B, también hay intervención activa de los linfocitos T en el desarrollo de la enfermedad, dado que los linfocitos T cooperadores (helper) contribuyen como en las reacciones inmunológicas normales

(véase el Capítulo 16). En el 10-20% de los pacientes se encuentra un tumor del timo, un **timoma**, y la timectomía es efectiva en algunos de los pacientes, sobre todo en los jóvenes con evolución reciente de la enfermedad. La patología reacciona bien con el tratamiento sintomático con inhibidores de la colinesterasa (p. ej., piridostigmina), que frenan la degradación de acetilcolina y así favorecen la estimulación de los receptores accesibles para la acetilcolina en la placa motora terminal. En los casos en que este tratamiento no es suficiente, se inicia una terapéutica inmunosupresora con hormonas corticosteroides o medicamentos citotóxicos. La sustancia ciclosporina, utilizada en casos graves, actúa por inhibición de la síntesis y la secreción de IL-2 (interleucina 2) por los linfocitos T cooperadores activados por linfocitos B. Por último, el paciente puede ser tratado con plasmaféresis (reemplazo de plasma) a fin de eliminar los anticuerpos circulantes dirigidos contra las placas motoras terminales.

es el adecuado para la actividad de resistencia y para contracciones fuertes de escasa duración. Las fibras reciben energía del metabolismo oxidativo y de glucólisis anaerobia, con fosfato de creatina y glucógeno como reserva de energía, al igual que los tipos IIb y IIx.

Las **fibras tipo IIb** se contraen con rapidez y corresponden a las fibras *blancas*. Por lo general, son las más gruesas y forman grandes unidades motoras. Contienen escasas mitocondrias respecto de la masa miofibrilar y se agotan muy pronto, puesto que reciben la mayor parte de la energía de la glucólisis anaerobia.

Las **fibras tipo IIx** se contraen con gran rapidez. Contienen escasas mitocondrias y se agotan muy pronto.

Como se mencionó, la mayor parte de los músculos se componen de una mezcla de estos 4 tipos de fibras, pero la distribución porcentual de los tres tipos es distinta de un músculo a otro y de un individuo a otro. En las contracciones musculares habituales, se reclutan primero las fibras tipo I mediante fuerzas de contracción bajas correspondientes a la actividad de los músculos posturales (p. ej., el sóleo). Ante la necesidad de mayor fuerza de contracción, se incorporan las fibras tipo II, pero las tipo IIb y IIx recién se incluyen ante aceleraciones rápidas para contracciones máximas de corta duración.

La distribución de las fibras no es estática, dado que el entrenamiento constante puede transformar, hasta cierto grado, las fibras de agotamiento rápido en fibras de tipo I.

El mayor conocimiento sobre la presencia de los tipos de fibras en seres humanos se ha logrado por estudio de biopsias musculares. A menudo, el diagnóstico definitivo de las enfermedades musculares se logra por análisis de estas biopsias, y la diferenciación entre los distintos tipos de fibras tiene importancia fundamental en estos casos.

Histogénesis

Toda la musculatura esquelética estriada tiene origen mesodérmico y la mayoría se desarrolla a partir del mesodermo paraaxial, es decir, de los somitas dispuestos en forma segmentaria. Las primeras células que se diferencian en la dirección del músculo esquelético tienen forma de huso, los **mioblastos**, con un único núcleo. No contienen miofibrillas, pero sufren frecuente división, tras lo cual comienzan a fusionarse para formar fibras musculares sincitiales multinucleadas, los **miotubos**, con núcleos centrales. A medida que transcurre la diferenciación, aparecen zonas con estricciones transversales como consecuencia de la formación de miofibrillas, que aumentan de tamaño y desplazan gradual-

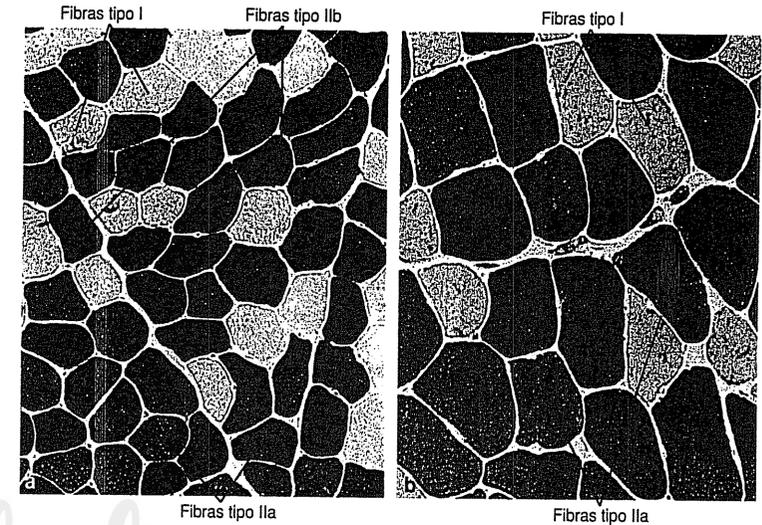


Fig. 13-23. Imágenes con microscopio óptico de músculo esquelético obtenidas por biopsia del músculo vasto externo en una persona normal (a) y en un levantador de pesas (b). En ambos casos se realizó la determinación histoquímica de la ATPasa miofibrilar, a fin de diferenciar los distintos tipos de fibras (la localización enzimática se observa como un precipitado oscuro). Las fibras del tipo I tienen poca ATPasa, mientras que las fibras de tipo IIa y IIb poseen cantidades variables de la enzima. Nótese la gran hipertrofia en el levantador de pesas (b) de todos los tipos de fibras, en especial las fibras IIa. (Cedidas por H. Dahl).

mente los núcleos hacia la periferia de la fibra. La formación de nuevas fibras continúa a partir de los mioblastos, hasta el último período de la vida fetal. Después, en condiciones normales, los músculos sólo crecen por aumento del tamaño de cada fibra individual, pero algunos mioblastos persisten en forma de **células satélite**, a partir de las cuales pueden desarrollarse nuevas fibras durante la regeneración, y también es posible reclutarlas en la hipertrofia de un músculo inducida por entrenamiento.

Crecimiento y regeneración

Como se mencionó antes, el aumento de la masa muscular que puede lograrse con ejercicio físico y el **crecimiento** posnatal de los músculos durante el período de crecimiento del individuo se deben fundamentalmente a aumento del **espesor** de las fibras musculares, dado que no es posible demostrar aumento de la cantidad de fibras musculares después del nacimiento. El crecimiento en espesor de cada fibra muscular se debe a un incremento de la cantidad de miofibrillas. El crecimiento **longitudinal** de los músculos es consecuencia de la producción de nuevos sarcómeros que se agregan en la región donde el músculo se une al tendón. La **miostatina** (factor de crecimiento y

diferenciación 8) inhibe la diferenciación y el crecimiento muscular, y se cree que actúa como regulador de la masa muscular de un individuo para que ésta no sea excesiva.

La cantidad de fibras en el músculo comienza a disminuir a partir de los 25 años de edad y, además, se reduce el tamaño de las fibras tipo II rápidas debido a atrofia. Ambos factores contribuyen a la menor fuerza muscular que se observa con la edad.

Regeneración. Después de la destrucción traumática del músculo esquelético estriado, por ejemplo por "rotura de fibras", comienza la regeneración por diferenciación de células satélite a mioblastos, que se dividen en forma activa, se fusionan y forman nuevas fibras musculares del mismo modo que durante la histogénesis. En adultos, el poder de regeneración es limitado y en las lesiones importantes las fibras musculares lesionadas son reemplazadas por tejido conectivo. Después de la pérdida, sólo se logra una compensación por hipertrofia de las fibras musculares remanentes.

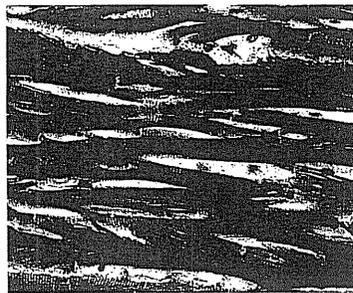
Músculo cardíaco

Las fibras musculares estriadas cardíacas están compuestas por células que se ramifican y forman en conjunto una red tridimensional. Las células están unidas cola con cola mediante discos intercalares, y el núcleo tiene localización central (véanse las Figs. 13-1 y 13-24).

Características del músculo cardíaco con el microscopio óptico

Las fibras musculares cardíacas difieren de las esqueléticas en forma y tamaño. En un corte transversal, su aspecto es menos regular; en un corte longitudinal, donde el recorrido de las fibras es bastante paralelo, se observan ramificaciones que se comunican con las fibras vecinas (Fig. 13-1). En el adulto, las fibras miden unos 120 µm de largo y 20-30 µm de diámetro. Cada fibra tiene un núcleo grande, oval y claro que se encuentra en la parte central. En alrededor del 20% de las fibras, se encuentran dos núcleos. Las células musculares cardíacas poseen un sarcolema similar al de las fibras musculares esqueléticas, pero el sarcoplasma es más abundante. Con el microscopio óptico se distinguen estriaciones longitudinales nítidas debido a hileras de mitocondrias entre los sarcómeros (véase más adelante). El patrón de estriaciones transversales y las denominaciones de las distintas bandas corresponden a las relaciones del músculo esquelético, pero *por lo general el estriado no es tan notable*. En cada polo nuclear se encuentra una pequeña región cónica de sarcoplasma, con mitocondrias abundantes, que contiene un pequeño aparato de Golgi cerca del polo. En esta región, y sobre todo en personas ancianas, también se observan inclusiones del pigmento lipofusina. El sarcoplasma contiene más glucógeno que en el músculo esquelético.

Un rasgo característico es la presencia de los discos intercalares que se ven como gruesas líneas transversales. Se distinguen mejor mediante tinciones especiales (Fig. 13-24) y a menudo no



Disco intercalar

Fig. 13-24. Imagen con microscopio óptico de tejido muscular cardíaco teñido con PTAH, para demostrar los discos intercalares. $\times 1000$. Barra: 10 µm.

se visualizan en preparados teñidos con HE. Los discos intercalares atraviesan todo el ancho de la fibra, pero suelen estar compuestos por varias porciones longitudinales desplazadas, por lo que presentan un aspecto semejante a una escalera (Fig. 13-28). Los discos intercalares *siempre se encuentran a nivel de la parte media de las bandas I, correspondiente a la ubicación de las líneas Z*, pero son más gruesos.

Ultraestructura de la fibra muscular cardíaca

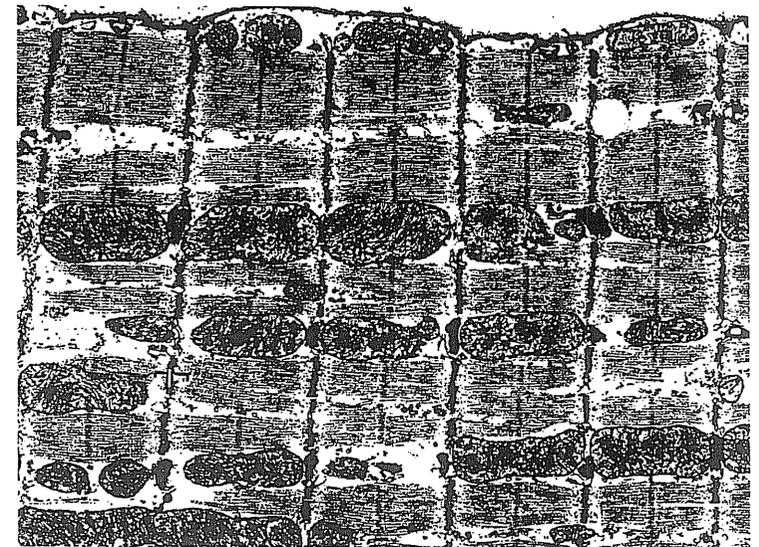
El músculo cardíaco tiene rasgos ultraestructurales fundamentales en común con el músculo esquelético (Fig. 13-25). Los filamentos de actina y de miosina tienen la misma disposición precisa, por lo que las estriaciones transversal son iguales. No obstante, las miofibrillas no presentan una compactación tan densa como en las fibras musculares esqueléticas, dado que hileras de mitocondrias y de elementos longitudinales del retículo sarcoplasmático separan los miofilamentos en haces paralelos anastomosados (Fig. 13-26). Las mitocondrias son mucho más numerosas y poseen crestas agrupadas (Fig. 13-25) y, además de ubicarse en hileras entre las miofibrillas, se almacenan en los polos nucleares. En los espacios entre las mitocondrias se observan numerosas gotas de lípido y gránulos de glucógeno, que

Medición de troponina I en la angina de pecho y el infarto

La troponina I se encuentra en tres isoformas moleculares diferentes, de las cuales una es específica del músculo cardíaco. Varios informes han mostrado que la troponina I se libera en la sangre 4-8 horas después de iniciada la angina de pecho y alcanza el valor máximo después de 12-16 horas. El nivel se mantiene elevado 5-9 días después de la angina de pecho o, en los casos más graves, de una oclusión coronaria con con-

siguiente muerte celular o infarto (lat. *infarcere*, insertar). Se ha demostrado que los pacientes con angina inestable y niveles cuantificables de troponina I presentan una mortalidad significativamente mayor, por lo que puede utilizarse como marcador de riesgo. Una serie de pruebas de un paciente con infarto, obtenidas con intervalos de 6-8 horas, puede emplearse para seguir la evolución y determinar el daño del miocardio.

Fig. 13-25. Imagen con microscopio electrónico de músculo cardíaco. Los rasgos ultraestructurales corresponden fundamentalmente a los del músculo esquelético. Nótese las hileras de mitocondrias que dividen los miofilamentos en haces similares a miofibrillas. $\times 12.500$. Barra: 1 µm. (De Vodovar y Desnoyers).



son depósitos de energía. En el citoplasma de las células musculares cardíacas de los atrios, cerca de los polos nucleares pueden aparecer vesículas densas de unos 0,4 µm de diámetro, los gránulos atriales, que contienen un precursor de la hormona péptido natriurético atrial (ANP) (ing. *atrial natriuretic peptid*). Este péptido es secretado por las células musculares atriales cuando se estiran, por ejemplo, al aumentar el volumen minuto cardíaco o la tensión arterial. La hormona incrementa la eliminación de cloruro de sodio y agua por los riñones y tiene acción antihipertensiva (véase el Capítulo 15, pág. 378).

Los túbulos T tienen mayor diámetro que en el músculo esquelético y siempre se localizan frente a las líneas Z, por lo que su número es menor que en la fibra muscular esquelética (Fig. 13-26). Los túbulos T del músculo cardíaco están unidos a intervalos por túbulos longitudinales con características similares pero diámetro algo menor. Tienen la misma función que en el músculo esquelético, es decir, la propagación del potencial de acción desde el sarcolema hacia el interior de la fibra.

El retículo sarcoplasmático presenta una conformación más simple, dado que está compuesto por una red tubular irregular que rodea los haces de miofilamentos *sin formar retículos de contacto interrelacionados (cisternas terminales)*. En los túbulos T, sólo se forman pequeñas expansiones aisladas en los extremos de la red tubular, con formación de una *diada* (sólo dos componentes), a diferencia de las tríadas diferenciadas de la fibra muscular esquelética. En correspondencia con

las dadas, el retículo sarcoplasmático establece contactos con los túbulos T similares a los del músculo esquelético.

La contracción del músculo cardíaco ocurre en la misma forma de deslizamiento de filamentos que en las fibras de músculo esquelético y también se desencadena debido a un aumento de la concentración de iones calcio en las células musculares cardíacas. No obstante, existen ciertas diferencias funcionales relacionadas con el acoplamiento excitación-contracción y con la regulación de la contracción. El potencial de acción se difunde a través del sarcolema y se introduce por medio de los túbulos T en la célula muscular cardíaca, para liberar iones calcio desde el retículo sarcoplasmático. La contribución al aumento de la concentración intracelular de iones calcio tiene menor importancia en las fibras musculares cardíacas. El mecanismo fundamental es la apertura, causada por el potencial de acción, de los canales iónicos de calcio activados por voltaje en el sarcolema, tras lo cual la difusión interna de los iones calcio produce liberación de calcio inducida por calcio desde el retículo sarcoplasmático (de modo similar a las células musculares lisas, véase la pág. 310). La unión de los iones calcio a la troponina C causa la consiguiente contracción. Sin embargo, la capacidad de las células musculares cardíacas para almacenar iones calcio en el retículo sarcoplasmático es mucho menor que en las fibras musculares esqueléticas debido al menor tamaño del retículo, por lo que la difusión de iones calcio desde el espacio extracelular hacia

el interior de la célula es importante a fin de alcanzar una concentración citosólica de nivel suficiente para desencadenar una contracción de cierta intensidad en la célula muscular. En realidad, durante la actividad en reposo del corazón sólo se produce unión de iones calcio a la troponina C en cantidad equivalente a alrededor de la mitad de la activación máxima del aparato contráctil de la célula muscular cardíaca, por lo que hay capacidad para incrementar la fuerza de la contracción a través del ulterior aumento de la concentración intracelular de calcio. Esta forma de graduación de la fuerza de contracción difiere de la del músculo esquelético, en el cual una fibra muscular siempre se contrae al máximo cuando se despolariza pero donde es posible obtener diversos grados de contracción en el músculo al variar la cantidad de fibras reclutadas y al permitir que se contraigan en asincronía. Esta forma de graduación no es posible en el músculo cardíaco, donde toda la masa muscular del atrio o del ventrículo se activa en forma casi simultánea.

El final de la contracción ocurre al disminuir la concentración de iones calcio en el citosol, por recaptación en el retículo sarcoplasmático mediada por una ATPasa activada por calcio o por extracción por bombeo mediante la correspondiente bomba en el sarcolema. Además, se extraen iones calcio de la célula a través de un mecanismo de intercambio sodio-potasio, por el cual tres iones de sodio del espacio extracelular se intercambian con un ion calcio del citosol (la energía es provista por el gradiente de sodio a través del sarcolema, por lo que depende de la bomba de $\text{Na}^+\text{-K}^+$). Los iones calcio introducidos por bombeo en el retículo sarcoplasmático se unen a la calsequestrina, igual que en el músculo esquelético. Dado que el corazón se contrae muchas veces por minuto y por lo tanto cada célula muscular cardíaca se despolariza con igual frecuencia, debido a la apertura de los canales de calcio activados por voltaje en el sarcolema habrá un ingreso bastante constante de iones calcio en la célula. En correspondencia, también estarán constantemente activos los mecanismos de extracción por bombeo, lo cual genera un permanente incremento del depósito de calcio en el retículo sarcoplasmático. El aumento de la frecuencia cardíaca origina una concentración de iones calcio relativamente mayor en el citosol debido al aumento del flujo hacia el interior desde el espacio extracelular por unidad de tiempo, con un consecuente incremento del depósito de iones calcio en el retículo sarcoplasmático durante la fase de relajación. De este modo, aumenta la cantidad de iones calcio liberados en la siguiente despolarización y también la intensidad de la contracción en cada célula muscular cardíaca y de todo el músculo cardíaco.

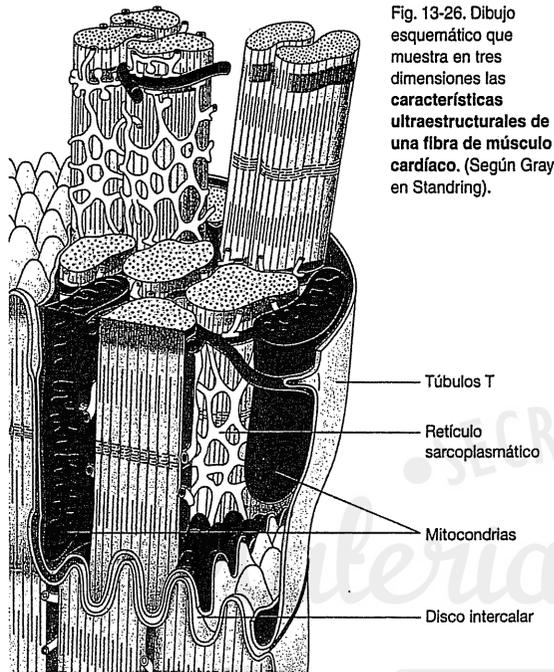


Fig. 13-26. Dibujo esquemático que muestra en tres dimensiones las características ultraestructurales de una fibra de músculo cardíaco. (Según Gray en Standring).

Ultraestructura de los discos intercalares.

En los cortes longitudinales se observa que los extremos opuestos de las células musculares cardíacas están interdigitados. Por lo tanto, las membranas celulares adyacentes separadas por un espacio intercelular de unos 20 nm presentan un transcurso alternante transversal y longitudinal (Figs. 13-27 y 13-28).

Frente a las *porciones transversales*, bajo el sarcolema se distingue un material electrodenso compuesto por los complejos de contacto de la *fascia adhaerens* que actúan como focos de adhesión a los cuales se fijan los filamentos de acti-

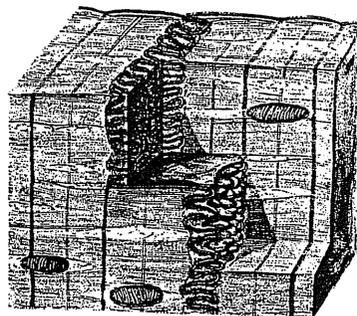
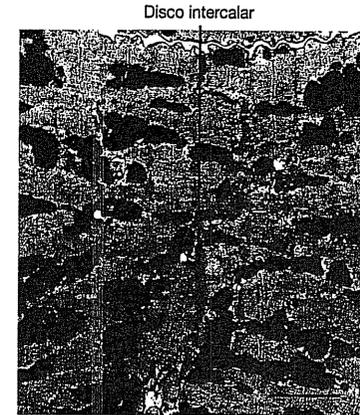


Fig. 13-27. Dibujo esquemático de la conformación tridimensional de un disco intercalar en el músculo cardíaco. (De Poche y Lindner).

Fig. 13-28. Imagen de un disco intercalar en el músculo cardíaco, captada con microscopio electrónico. $\times 7400$. Barra: 2 μm .



na de los sarcómeros de las células enfrentadas. Las *porciones longitudinales* de los discos intercalares corren paralelas a los miofilamentos en el eje longitudinal de la célula, en una longitud de uno o dos sarcómeros, antes de girar y conformar una nueva porción transversal. Por lo general, se observan desmosomas típicos, a los que se fijan los filamentos intermedios. También se ven algunos nexos aislados pequeños a la altura de las porciones transversales y más nexos de mayor tamaño a la altura de la sección longitudinal de los discos intercalares. Frente a los nexos falta el material electrodenso en el citoplasma, dado que son regiones donde el potencial de acción es transmitido rápidamente de una célula a otra por desplazamiento electrostático de iones a través del canal de cada uno de los conexones del nexo (véase el Capítulo 6, pág. 177). De este modo, se obtiene un acoplamiento eléctrico de toda la masa muscular cardíaca, que así funciona como un sincitio. La función de los desmosomas y las fasciae adhaerentes es unir las miofibrillas de las fibras adyacentes para que la intensidad de la contracción se transmita de una célula a otra.

Sistema de conducción de los impulsos del corazón. Si bien un potencial de acción puede propagarse a todo el músculo cardíaco a través de los nexos, también existe un sistema de células musculares cardíacas modificadas, el sistema de conducción de los impulsos, por el cual ocurre la contracción de los atrios y de los ventrículos en la secuencia más adecuada para la función de bombeo. El sistema de conducción de los impulsos y las células musculares especializadas que intervienen se describen junto con la irrigación sanguínea y la innervación del corazón en el Capítulo 15.

Histogénesis

El músculo cardíaco se desarrolla a partir de mioblastos que se diferencian de la porción del mesodermo esplácnico que rodea el tubo cardíaco endotelial. Las células continúan su división durante y después de finalizada la diferenciación hasta el nacimiento, en condiciones bien distintas de las que rodean el desarrollo del músculo esquelético, en el cual las células diferenciadas ya no se dividen, ni siquiera durante la vida fetal.

Crecimiento y regeneración

Después del parto, el corazón crece principalmente por aumento del tamaño de cada célula muscular cardíaca, pero nuevas investigaciones han demostrado que se mantiene cierta actividad mitótica de estas células. Así, se considera que un individuo de 20 años renueva alrededor del 1% de las células musculares cardíacas cada año, por lo que en una persona de 50 años cerca del 45% de la masa muscular se ha renovado desde el nacimiento. En el adulto, el tamaño de las fibras musculares cardíacas alcanza un diámetro de unos 15 μm , pero en condiciones patológicas con mayor sobrecarga cardíaca (p. ej., por aumento de la tensión arterial o por entrenamiento muy intenso y prolongado) se produce **hipertrofia** con incremento de la masa muscular. El espesor de las fibras puede alcanzar casi 20 μm de diámetro, y la longitud de cada fibra también parece que aumenta. En casos de isquemia prolongada, por ejemplo por oclusión coronaria, se produce necrosis donde el defecto en el músculo cardíaco es ocupado por una cicatriz de tejido conectivo (véase el Recuadro, pág. 304). La escasa capacidad regenerativa de las células musculares cardíacas no les permite responder ante una crisis.

Músculo liso

El tejido muscular liso se encuentra en casi todos los órganos y vasos sanguíneos. Desempeña un papel importante en la mayor parte de las funciones de los órganos y sistemas.

Características del músculo liso con el microscopio óptico

Con microscopía óptica se ve que las fibras musculares lisas son células largas ahusadas, es decir, con extremos afilados (Fig. 13-29). Pueden aparecer aisladas, pero más a menudo se encuentran agrupadas en haces o en capas, por lo cual resulta difícil determinar los límites de las células individuales. El tamaño de las fibras es muy variable. Las fibras más grandes se encuentran en el

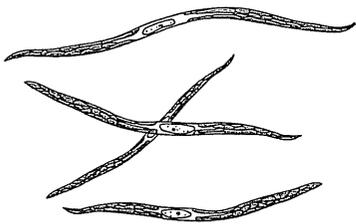


Fig. 13-29. Dibujo esquemático de fibras musculares lisas aisladas.

útero grávido (hasta $10 \times 500 \mu\text{m}$), mientras que las más pequeñas se hallan en las arteriolas (unos $2 \times 15 \mu\text{m}$). Las células musculares lisas pueden contener bastante glucógeno.

Cada fibra muscular posee un único núcleo localizado en la porción media más ancha (Fig. 13-1 y 13-29) y en los cortes transversales aparece en el centro (Fig. 13-31). El núcleo es alargado en el sentido longitudinal de la fibra, y en los cortes histológicos a menudo se observan escotaduras que le imparten un aspecto enrollado como de tirabuzón. La cromatina suele ser periférica y se distinguen varios nucléolos. Las células de los haces o capas individuales están tan densamente agrupadas que la porción media más ancha de una célula limita con los extremos afinados de las células vecinas. En consecuencia, en un corte transversal hay notable variación del diámetro del contorno de las fibras seccionadas (Fig. 13-31) y sólo se observan cortes transversales del núcleo en los contornos más grandes.

Las capas o los haces de fibras musculares lisas se mantienen unidos mediante tejido conectivo,

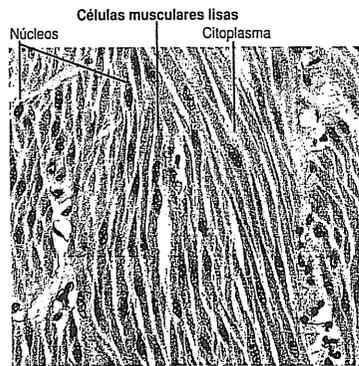
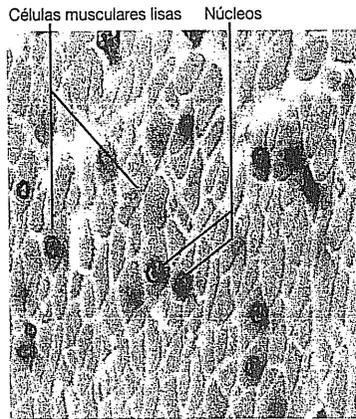


Fig. 13-30. Imagen con microscopio óptico de un corte longitudinal a través de células musculares lisas de la pared del intestino grueso. Corte teñido con hematoxilina-eosina. $\times 440$. Barra: $20 \mu\text{m}$.



cuyas finas fibras penetran entre las fibras musculares. Cada célula muscular está rodeada por una delgada red de fibras reticulares; mediante la tinción de PAS, se demuestra la presencia de una capa de glucosaminoglucanos sobre la superficie de cada fibra muscular. Esta capa es una lámina externa, y la red de fibras reticulares corresponde a la lámina reticular de la membrana basal (véase membrana basal en el Capítulo 6, pág. 177). Durante la contracción, se transmite la tracción de las fibras musculares individuales a la capa de tejido conectivo circundante a través de las fibras reticulares (Fig. 13-34).

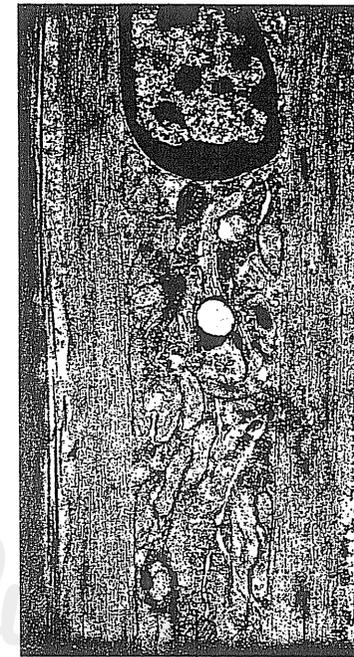
Ultraestructura de la fibra muscular lisa

Con el microscopio electrónico, en los polos nucleares se observa una zona de sarcoplasma con forma cónica, libre de filamentos, que contiene mitocondrias aisladas, un pequeño aparato de Golgi y escaso retículo endoplasmático rugoso (Fig. 13-32). El retículo sarcoplasmático se distingue sobre todo como elementos tubulares de transcurso longitudinal entre los filamentos y contiene un depósito de iones de calcio que cumplen un papel importante en la contracción de la célula muscular lisa.

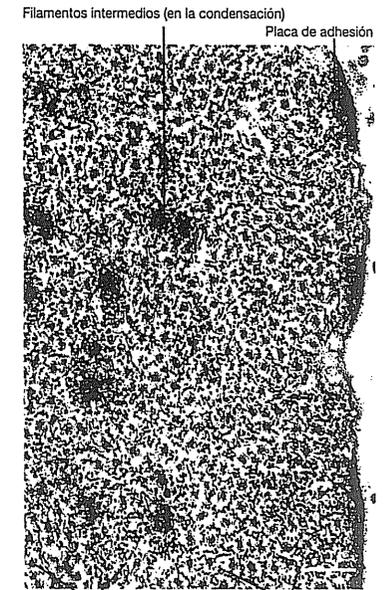
El plasmalema muestra numerosas invaginaciones o cavéolas similares a vesículas de pinocitosis en proceso de liberación (que no se concreta). Sobre la superficie interna del plasmalema, entre las cavéolas, también se observan regiones electrodensas dispersas o placas de inserción (Figs. 13-33 y 13-34), que son sitios focales de adhesión para los filamentos de actina. Estas placas contienen tallina y vinculina, entre otros componentes, que contribuyen a la fijación de los filamentos de actina a la placa (véanse el Capítulo 6, pág. 174, y la Fig. 6-13). A intervalos regulares, por todo el sarcoplasma se encuentran

Fig. 13-31. Imagen con microscopio óptico de un corte transversal de células musculares lisas de la pared del intestino grueso. Corte teñido con hematoxilina-eosina. $\times 1100$. Barra: $10 \mu\text{m}$.

Fig. 13-32. Imagen de un corte longitudinal a través de la parte central de una célula muscular lisa (tenia del colon), captada con microscopio electrónico. Nótese el sarcoplasma libre de filamentos correspondiente al polo nuclear, donde, entre otros orgánulos, se distinguen mitocondrias y varios gránulos de glucógeno. En el sarcoplasma periférico se observan miofilamentos agrupados que transcurren en dirección longitudinal, además de densidades o condensaciones citoplasmáticas dispersas. En el espacio intercelular hay finas microfibrillas de colágeno. $\times 22.000$. Barra: 500 nm . (Cedida por J.V. Small).



Glucógeno Condensación



Filamentos de miosina Filamentos de actina

Fig. 13-33. Imagen con microscopio óptico de una parte de un corte transversal de células musculares lisas. Nótese que los gruesos filamentos de miosina están rodeados por un anillo de delgados filamentos de actina y que los filamentos intermedios sólo se encuentran en las condensaciones citoplasmáticas y las placas de adhesión o de inserción subsarcolémicas. $\times 100.000$. Barra: 100 nm . (De Small).

densidades o condensaciones citoplasmáticas que contienen actinina α , una proteína fijadora de actina. A menudo, el plasmalema está en contacto con las células musculares vecinas mediante nexos. En los sitios donde las células no están unidas por nexos, hay un espacio de $50-80 \text{ nm}$ de espesor ocupado por la lámina externa de las células vecinas. También se observan fibras elásticas aisladas producidas por las células musculares lisas, al igual que los demás componentes de la matriz.

La mayor parte del sarcoplasma está ocupada por filamentos, en parte delgados filamentos de actina y gruesos filamentos de miosina, y en parte filamentos intermedios (Figs. 13-33 y 13-34). Los filamentos de actina tienen un diámetro de unos 7 nm . Son de tipo estable, es decir que no participan en un flujo con los monómeros de actina G en un fondo común soluble (véase el Capítulo 3, pág. 102). En promedio, los filamentos de miosina tienen unos 14 nm de diámetro. Con microscopía electrónica, cada filamento de miosina grueso se caracteriza por estar rodeado por un anillo de finos filamentos de actina (Fig. 13-33), de modo que la relación total entre filamentos de miosina y filamentos de actina es de $1:15$.

Los filamentos de actina y de miosina se encuentran reunidos en grupos o unidades que

se extienden desde una condensación citoplasmática hasta la siguiente, donde el haz se fija a actinina α (Fig. 13-34). Los filamentos de actina se unen a la condensación por sus extremos plus del mismo modo que en el músculo estriado, por lo que la condensación puede considerarse como contrapartida funcional de las líneas Z, que también contienen actinina α . De modo similar, los haces de filamentos pueden considerarse unidades contráctiles que, como una especie de sarcómero de organización laxa, se extienden entre dos regiones condensadas. Algunos de los haces de filamentos también se unen a las placas de adhesión o de inserción sobre la superficie interna del plasmalema.

Los filamentos intermedios tienen un diámetro de unos 10 nm y están compuestos por desmina (sin embargo, en las células musculares lisas de las paredes vasculares, están formados por vimentina). Los haces de filamentos intermedios se extienden entre las condensaciones citoplas-

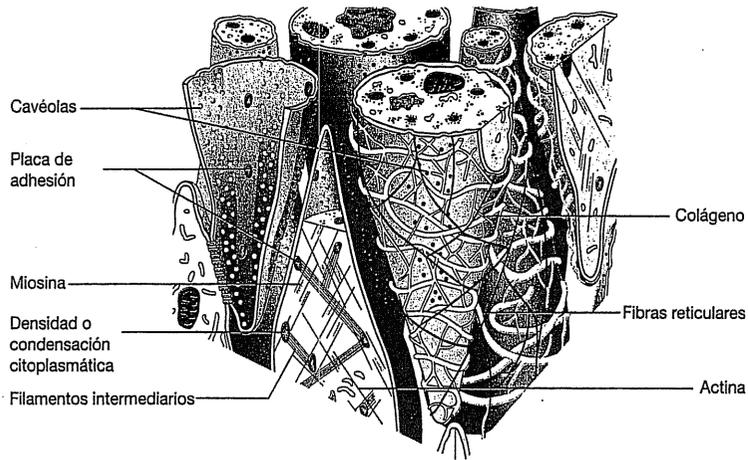


Fig. 13-34. Dibujo esquemático de la posible organización del aparato contráctil y del citoesqueleto en las células musculares lisas (véase el texto para los detalles). (Según Gray en Standing).

máticas y entre éstas y las placas de inserción, y conforman un fuerte citoesqueleto que también puede contener filamentos de actina distintos de los del tipo muscular (Fig. 13-34).

El mecanismo de contracción en las células musculares lisas se corresponde con el del músculo estriado, es decir, un mecanismo de deslizamiento en el que los filamentos de actina y de miosina representan la base estructural. A diferencia de lo que ocurre en la fibra muscular estriada, los filamentos de miosina de las células musculares lisas no poseen una zona media carente de puentes transversales, es decir sin cabezas de miosina, las cuales, en cambio, se encuentran en toda la longitud del filamento de miosina. Por otra parte, los filamentos de miosina son más aplanados y se cree que las cabezas de miosina de las dos "superficies" tienen distinta polaridad, es decir, se orientan en direcciones opuestas. En consecuencia, durante el deslizamiento uno de los filamentos de miosina puede "traccionar" de los filamentos de actina, fijados cada uno a su condensación citoplasmática, por lo que éstas se acercan (Fig. 13-34). Así, el efecto conjunto sobre toda la célula es el acortamiento, dado que la tracción es transferida a las placas de inserción por intermedio del citoesqueleto. El músculo liso puede acortarse en más del 80%, es decir, mucho más que el músculo estriado (alrededor del 30%), probablemente debido a que los filamentos de actina de la célula muscular lisa son mucho más largos (unos 4 μm) que los de la fibra muscular estriada (alrededor de 1 μm). La diferencia de longitud permite una mayor distancia para el deslizamiento de los filamentos y una consecuente migración más prolongada de los filamentos de actina opuestos. Además, los filamentos de actina

tienen la posibilidad de desplazarse a lo largo de toda la extensión del filamento de miosina, debido a la polaridad diferente, sin una zona central carente de cabezas de miosina.

La contracción muscular se inicia con un aumento de la concentración de iones calcio en el citosol por difusión hacia el interior de la célula de iones calcio provenientes del espacio extracelular, o extraídos del depósito de calcio del retículo sarcoplasmático. Los iones calcio se fijan a la calmodulina, y el complejo Ca^{++} calmodulina activa entonces la enzima cinasa de las cadenas ligeras de la miosina (MLCK, *myosin light chain kinase*). La MLCK cataliza la fosforilación de la cadena ligera reguladora de la cabeza de miosina, lo cual desencadena un cambio de conformación de la molécula de miosina, que entonces es capaz de fijarse a la actina, por lo que comienza la contracción. Cuando la concentración de iones calcio vuelve a descender en el citosol, la MLCK se inactiva. Al mismo tiempo, se escinde fosfato de la cadena ligera reguladora, proceso catalizado por la enzima MLCP (fosfatasa de las cadenas ligeras de la miosina), siempre activa con independencia de la concentración de iones calcio. Después de la separación de los grupos fosfato, la molécula de miosina ya no posee capacidad para fijarse a la actina, se interrumpe la contracción y se relaja la célula muscular. Esta forma de regulación de la contracción muscular se denomina **regulación ligada a miosina**.

Algunos tipos de células musculares lisas también tienen un mecanismo de regulación supletorio, denominado **regulación ligada a actina**. Aquí, el aumento de la concentración de iones calcio, con formación del complejo Ca^{++} calmodulina, activa la caldesmona (también conocida como caldesmón),

una proteína reguladora unida a actina que impide la unión con miosina. No obstante, la activación de la caldesmona causa un cambio de conformación que permite el acceso a la miosina e inicia la contracción. En algunas células musculares lisas, se observa otro mecanismo equivalente, con la proteína calponina como reguladora en lugar de la caldesmona.

La regulación ligada a miosina de la contracción, a veces complementada por la regulación ligada a actina, está ampliamente difundida en células no musculares en las que tiene lugar la contracción dependiente de actina o miosina, por ejemplo, en la formación de la hendidura de escisión relacionada con la división del citoplasma durante la división celular.

En principio, la célula del músculo esquelético estriado es excitada por impulsos nerviosos, mientras que el ingreso de iones calcio en el citosol que desencadena la contracción puede ser generado por varias acciones diferentes sobre la célula muscular lisa. La mayor variación de la excitabilidad de la célula muscular lisa se relaciona con sus muchas funciones diversas en

el organismo. Así, el estiramiento, las modificaciones del contenido de metabolitos en el líquido extracelular circundante, la actividad eléctrica espontánea en el sarcolema y la acción de las hormonas circulantes y las moléculas de señal locales (paracrinias), además de la estimulación nerviosa directa (véase más adelante), estimulan la contracción de la célula muscular lisa.

La **contracción finaliza** con la disminución de la concentración intracelular de iones calcio que se extraen por recaptación en el retículo sarcoplasmático mediado por una ATPasa activada por calcio, además de la extracción desde la célula por bombeo a través de la correspondiente bomba en el plasmalema. Una cantidad menor de iones calcio es extraída de la célula a través de un mecanismo de intercambio de sodio-potasio, por el cual tres iones de sodio del espacio extracelular son intercambiados por un ion de calcio del citosol (la energía es provista por el gradiente de sodio en el plasmalema, por lo que depende de la bomba de Na^+K^+ del plasmalema). Pero este mecanismo tiene importancia mucho mayor en el músculo cardíaco.

Acoplamiento excitación-contracción electromecánico y farmacomecánico en las células musculares lisas

En general, los mecanismos que acoplan la excitación de la célula muscular lisa con la contracción se clasifican en acoplamientos **electromecánicos** y **farmacomecánicos**.

El **acoplamiento electromecánico** implica variaciones del potencial de membrana y generación de un potencial de acción, con despolarización del plasmalema. Durante la despolarización, ingresan iones calcio en la célula a través de canales de calcio activados por voltaje (véase también membrana celular en el Capítulo 3, pág. 70). La despolarización puede ser causada por varias de las acciones descritas, incluso la unión de un neurotransmisor a un canal de calcio activado por neurotransmisores. Los canales de sodio tienen menor importancia en la despolarización de las células musculares lisas, dado que el potencial de membrana de -50 milivoltios (comparado con los -70 milivoltios del músculo estriado y los nervios) inactiva los canales de sodio activados por voltaje. También el estiramiento, el enfriamiento e incluso la luz pueden causar la despolarización, así como la transmisión desde una célula vecina, a través de nexos. En todos los casos, el resultado es un aumento

del ingreso de iones calcio al citosol desde el espacio extracelular.

El **acoplamiento farmacomecánico** no depende de la despolarización del plasmalema, dado que implica la activación por unión de ligandos específicos a los **canales de calcio activados por receptores** en el plasmalema que se abren, por ejemplo, después de la unión de un neurotransmisor (canales de calcio activados por neurotransmisores) o por una hormona. Además de estos receptores acoplados a los canales iónicos, el neurotransmisor o la hormona puede unirse a los **receptores acoplados a la proteína G** con liberación de IP_3 (trifosfato de inositol), que después de su formación en el citoplasma se difunde al retículo sarcoplasmático, donde facilita la liberación de iones calcio (véase el Capítulo 7, pág. 197).

La liberación de iones calcio desde el retículo sarcoplasmático también puede producirse por despolarización del plasmalema o por la denominada **liberación de iones calcio inducida por calcio**, es decir que un incremento de los iones calcio que ingresaron en la célula estimula la ulterior liberación de iones calcio por el retículo sarcoplasmático.

Inervación del músculo liso

Las propiedades del músculo liso varían mucho de un órgano a otro, pero en general se habla de dos tipos musculares principales: el *tipo multiunitario* y el *tipo monounitario*.

El **tipo multiunitario** o de **unidad múltiple** se compone de fibras individuales que funcionan con independencia entre sí y que a menudo son invadidas por una única terminación nerviosa. La activación ocurre por propagación de un potencial de acción en la membrana de la célula muscular, y la contracción es rápida y seguida por relajación completa, lo cual se denomina **contracción fásica**. Las fibras nunca muestran contracciones espontáneas. Este tipo se encuentra, por ejemplo, en el iris del ojo (véase la pág. 672) y el conducto deferente (véase la pág. 629).

El **tipo monounitario** o de **unidad simple**, también denominado *visceral*, está compuesto por densos haces o capas de células musculares unidas por nexos. Este tipo se caracteriza, por ejemplo, porque la extensión más allá de cierto límite desencadena una contracción de todas las células musculares interrelacionadas. Esta reacción tiene gran importancia, porque causa el vaciamiento de un órgano hueco cuando la luz se expande hasta alcanzar un valor umbral. El músculo liso de unidad simple también se caracteriza por tener regiones marcapasos, donde aparece actividad espontánea en haces aislados de fibras musculares (véase la Fig. 491). Las contracciones espontáneas se propagan a través de nexos a las fibras vecinas, por lo que se genera una actividad progresiva. La inervación es abundante, pero el efecto de la acción nerviosa está dirigido, sobre todo, a modular la actividad espontánea. La velocidad de la contracción es lenta y se mantiene una contracción constante prolongada, denominada **contracción tónica** o **tono**. El tipo muscular monounitario se encuentra en las paredes de la mayor parte de los órganos, por ejemplo el tubo digestivo, las vías biliares, las vías urinarias y el útero, de allí la denominación tipo visceral. Las contracciones rítmicas pueden ser cubiertas por un estado de contracción tónica. El músculo liso de las paredes arteriolares se contrae en forma tónica con cierto grado de vasoconstricción, por lo que se mantiene la tensión arterial en determinado nivel. Las células musculares lisas poseen receptores para hormonas circulantes con efecto sobre el grado de contracción y, en consecuencia, sobre el flujo sanguíneo y la tensión arterial, entre ellas la noradrenalina y la angiotensina, que causan vasoconstricción, y la bradicinina y las prostaglandinas, que provocan vasodilatación. El tipo muscular de unidad simple se caracteriza por su elevado grado de regulación por acción hormonal en lugar de la inervación.

El músculo liso es *inervado* por los componentes simpático y parasimpático del sistema nervioso autónomo (véase el Capítulo 14). En la inervación del músculo liso del *tipo multiunitario*, cada axón posee varias ramificaciones que se extienden entre las fibras musculares. En los sitios de contacto entre las ramificaciones y las fibras musculares, se interrumpe la vaina de Schwann y el axón desnudo crea expansiones o **varicosidades** en los puntos de contacto, que contienen la sustancia neurotransmisora acetilcolina o el neurotransmisor noradrenalina. En la inervación del músculo liso del *tipo monounitario*, las ramificaciones del axón nunca entran en contacto directo con las fibras musculares. Las ramificaciones se enroscan entre las fibras musculares o llegan hasta el tejido conectivo que rodea los haces o las capas de fibras. Las ramificaciones del axón también forman varicosidades aquí, pero en ningún caso de la inervación del músculo liso se forman sinapsis (véase también el Capítulo 14, pág. 326). Así, la organización del contacto neuromuscular en el músculo liso no es tan regular como en el músculo estriado. La sustancia neurotransmisora liberada debe difundirse a través del espacio extracelular una distancia considerablemente mayor (10-100 nm) a través del espacio extracelular antes de llegar a las fibras musculares, pero la transmisión funciona incluso con una distancia de 1 µm, aunque en forma más lenta. Los receptores adrenérgicos α y β de las células musculares lisas son estimulados por la noradrenalina liberada por las fibras nerviosas simpáticas, además de la adrenalina circulante proveniente de las suprarrenales. En algunas células musculares lisas, la contracción es estimulada por la inervación adrenérgica e inhibida por la colinérgica, mientras en otras ocurre lo contrario. Esto se debe a los diferentes subtipos de receptores para la misma sustancia neurotransmisora, además de la posible liberación simultánea de péptidos transmisores (véase también el cuadro sobre mecanismo de acción de las proteínas G, en el Capítulo 7, pág. 198).

Histogénesis del músculo liso

Las células musculares lisas se desarrollan a partir de células mesenquimáticas embrionarias (aún existe incertidumbre acerca de si los músculos del iris (véanse págs. 672 y 673) derivan del neuroectodermo o de las células mesenquimáticas de la cresta neural). Durante la diferenciación, se prolongan las células y surgen los miofilamentos en el citoplasma. Los mioblastos se dividen por mitosis y se diferencian a células musculares lisas. Se ha demostrado que incluso células musculares lisas totalmente diferenciadas poseen la capacidad de sufrir mitosis durante toda la vida,

pero es infrecuente observar una mitosis en un adulto. Sin embargo, hay aumento del tamaño y la cantidad de células musculares lisas, por ejemplo en el útero durante el embarazo, y además son

habituales las mitosis en las células musculares lisas de las paredes de los vasos como parte de la renovación constante de las células lesionadas o desgastadas.

Cuestionario sobre tejido muscular

1. ¿Cómo se denominan los tres tipos de tejido muscular y en qué se diferencian respecto de la localización de los núcleos y las estriaciones transversales?
2. ¿Cómo se denomina la unidad estructural y funcional del músculo esquelético, y cómo se define?
3. ¿Qué bandas o líneas transversales se distinguen con microscopía óptica en un buen preparado de fibra muscular esquelética?
4. ¿Qué relaciones presentan las longitudes de las bandas A e I durante la contracción?
5. ¿Cómo se denomina la proteína relacionada con la superficie citoplasmática del sarcolema en el músculo esquelético y qué enfermedad grave produce su carencia o la variación de su composición?
6. ¿Qué componentes conforman una tríada en el músculo esquelético?
7. ¿Qué función cumplen las tríadas en el músculo esquelético?
8. ¿Cómo se organizan los filamentos de actina y miosina en un sarcómero?
9. Describa el mecanismo de deslizamiento de los filamentos para la contracción del músculo esquelético.
10. ¿Cómo pueden las cabezas de la miosina "traccionar" los filamentos de actina hacia la banda H?
11. Describa el aspecto ultraestructural de una placa motora terminal.
12. ¿Cómo se definen los cuatro tipos de fibras musculares esqueléticas y cuáles son sus características fundamentales?
13. ¿Cuál es el aspecto de los discos intercalares en los preparados para microscopía óptica de músculo cardíaco y dónde se localizan respecto de las estriaciones transversales?
14. ¿Qué importancia tienen los nexos en el músculo cardíaco?
15. ¿Cuál es la capacidad regenerativa del corazón después del nacimiento?
16. ¿Qué tipo de contacto celular relaciona las células musculares lisas entre sí?
17. ¿Cómo se organiza el citoesqueleto de las células musculares lisas (filamentos intermedios, densidades o condensaciones citoplasmáticas y placas de adhesión)?
18. Intente describir el mecanismo de contracción de las células musculares lisas.
19. ¿Cómo desencadena la enzima cinasa de las cadenas ligeras de la miosina (MLCK) la contracción de la célula muscular lisa?
20. ¿Qué importancia tienen los nexos que unen las células musculares lisas?