

## Biología del daño y reparación muscular

A. Grassino, M. Hayot y G. Czaika

Centre Hospitalier de la Université de Montréal (CHUM). Campus Notre Dame. Montreal, P.Q. Canadá.

### Introducción

El propósito de este trabajo es ofrecer una visión global sobre el complejo proceso que se produce tras el daño de las fibras musculares esqueléticas, y los mecanismos de reparación. Hay una bibliografía muy extensa sobre este tema debido a su importancia en los problemas laborales y en los deportes de competición.

La importancia del daño de los músculos respiratorios ha sido menos estudiada. Para apreciar su relevancia, basta recordar que el fallo cardíaco puede seguir a un infarto de miocardio, así como que la insuficiencia ventilatoria y disnea en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) están estrechamente ligados al fallo muscular respiratorio<sup>1-5</sup>.

El modelo de reparación muscular parece ser similar en los diferentes mamíferos y, en rasgos generales, sigue el mismo programa para cada músculo. Nuestro interés se centra específicamente en el estudio del diafragma.

El proceso daño-reparación incluye episodios tanto clinicofisiológicos, como celulares y moleculares. Éstos se desarrollan entre la primera hora y casi 2 semanas después de ocurrido el daño. La tabla I ofrece una visión global de los episodios en función del tiempo.

### Episodios clínicos y fisiológicos que siguen a un traumatismo muscular

Es importante recordar que las lesiones traumáticas pueden ser de diversos grados, según la intensidad y el tipo. En consecuencia, la "cantidad de daño" es la que suele dictar el curso de la recuperación<sup>4</sup>.

Los episodios presentados en la tabla I están documentados a partir de observaciones de daño moderado (sin laceraciones, hematomas importantes ni destrucción masiva) en los músculos de las extremidades. Nos referimos, sobre todo, al daño muscular secundario a un ejercicio.

Se debe recordar que la anatomía del músculo incluye una porción contráctil (fibras musculares), una estructura de soporte de tejido conjuntivo que rodea a las

fibras (endomisio), las agrupaciones de éstas (perimisio), el músculo (epimisio) y su inserción en los huesos (tendones). Esto hace del músculo un órgano compartimentalizado y complejo. Los episodios presentados en la tabla I exponen un caso típico, el de una persona sedentaria que un fin de semana hace ejercicio intenso (p. ej., esquiar, jugar al fútbol o escalar una montaña); en general, constituyen contracciones de los miembros de tipo tanto excéntrico como concéntrico. Horas después el individuo nota una sensación de turgencia muscular y un ligero dolor que se intensifica en las 24 a 48 h siguientes y luego desaparece. El dolor coincide con una pérdida de fuerza (p. ej., dificultad para subir las escaleras). Hay también edema y limitación en el movimiento. En ese período se puede observar también "hematuria", producto en realidad de la eliminación de mioglobina (ruptura celular) y/o hemoglobina que provienen de pequeños hematomas. Como se indica en la tabla I, estos episodios corresponden al período postraumático e inflamatorio<sup>4</sup>, los cuales son seguidos por fagocitosis, revascularización y, finalmente, reinervación. Todo el proceso necesita más de 2 semanas para ser completado<sup>1,6</sup>.

Es interesante señalar que los ejercicios de tipo isométrico y concéntrico producen menos daño que el ejercicio excéntrico<sup>7,8</sup>.

Otra forma de traumatismo ocurre durante períodos de reposo absoluto de los músculos (guardar cama, vivir en situación de ingravidez, inmovilización con yeso en una pierna), circunstancia donde se desarrolla una rápida atrofia, con aumento en la fragilidad de las células musculares, particularmente de las fibras de tipo lento. La atrofia por falta de actividad no se ha estudiado a fondo en músculos respiratorios<sup>9-11</sup>. Su evaluación en pacientes sedentarios de edad avanzada podría quizás arrojar luz sobre la disnea y el fallo respiratorio crónico<sup>14,15</sup>.

### Episodios celulares

#### *Causas del daño de las fibras musculares*

Tanto el daño como la muerte de las células musculares pueden ser inducidos por causas de tipo físico (herida, congelación, calor) o químico (anoxia, exposición a la cafeína, fijadores que contengan formaldehído, anestésicos locales como la marcaína, e incluso antibióti-

Correspondencia: Dr. A. Grassino.  
Hôpital Notre Dame.  
1560, Sherbrooke East. H2L 4M7. Montreal, P.Q. Canadá.

Recibido: 28-12-1999; aceptado para su publicación: 11-1-2000.

(Arch Bronconeumol 2000; 36: 344-350)

cos). También puede haber daño celular causado por agentes infecciosos (como los virus), alteraciones nutricionales y en enfermedades genéticas, como es el caso de la distrofia muscular<sup>16</sup>. El episodio inicial es la lesión de la membrana. Los mecanismos de necrosis son similares independientemente de su causa y están relacionados con la penetración masiva de ion calcio ( $\text{Ca}^{++}$ ) al citoplasma, lo que lleva a la activación de las fosfolipasas  $\text{A}_2$  y  $\text{C}$ , que destruyen la membrana celular y de las mitocondrias<sup>12</sup>.

Por otro lado, es bien conocido que la muerte celular es un fenómeno natural, observable, por ejemplo, en las células de la piel que crecen de la región basal y mueren en forma de escamas. Esta muerte programada se llama apoptosis y se distingue de la muerte traumática o accidental, como es el caso de los cardiomiocitos en el infarto del miocardio o las neuronas en un accidente cerebrovascular<sup>19</sup>. En este caso, la muerte celular no es instantánea. Hay un período de 60 a 90 min en los que la célula sufre cambios (por anoxia o acidosis) que todavía pueden ser reversibles si la circulación es restituida a tiempo<sup>2</sup>.

Hemos visto que una vía común de muerte celular es la entrada de una cantidad importante de iones  $\text{Ca}^{++}$  en el citoplasma. ¿Por qué es tan dañino el calcio?<sup>19</sup>

Para que las células musculares produzcan contracción, el  $\text{Ca}^{++}$  es necesario. Este ion entra en la célula a través de canales muy bien regulados por cargas eléctricas y es almacenado en el retículo sarcoplásmico y las mitocondrias. El  $\text{Ca}^{++}$  es liberado del retículo sarcoplásmico (RS) y pasa al citoplasma siguiendo el estímulo eléctrico de la membrana. Se une a la troponina y transmite la señal a los filamentos de actina, lo que en presencia de ATP, permite el movimiento de ésta respecto de la miosina, acortando la longitud de la sarcómera.

El calcio liberado del RS es recapturado en milisegundos. Si la concentración de  $\text{Ca}^{++}$  citoplasmático no está bien regulada, éste se acumula, lo que significa el comienzo de reacciones que llevan a la lipólisis de las membranas. Este episodio ocurre en condiciones de trabajo muscular intenso y sostenido. El  $\text{Ca}^{++}$  puede penetrar así de forma abrupta por discontinuidad de la membrana, y llevar a la célula a la necrosis. La concentración del Ca extracelular es de 3 a 4 órdenes de magnitud mayor intracelular.

El aumento de  $\text{Ca}^{++}$  citoplasmático tiene un efecto desestabilizador en el esqueleto celular, incluyendo la pérdida de puntos de fijación de las moléculas de actina y tubulina a la membrana, lo que lleva a la formación de “burbujas”, signo de muerte celular inminente. Otro efecto del incremento de  $\text{Ca}^{++}$  es la ruptura de las uniones intercelulares, lo que altera la forma de las células y también el transporte y la comunicación intercelular.

Para minimizar la necrosis que sigue al daño, la primera reacción de la célula es separar las porciones muertas de las recuperables, lo que hace por generación de nueva membrana, cubriendo las regiones todavía recuperables. Eso ocurre rápidamente y es evidente en las primeras horas que siguen al daño<sup>1</sup>.

El factor primordial para la recuperación de las fibras es la presencia de una membrana basal intacta, donde están localizadas las células satélite<sup>17</sup>.

Durante los minutos que siguen a un incremento de  $\text{Ca}^{++}$  citoplasmático se produce un aumento en la expresión de los genes llamados de transcripción, como son los C-FOS, C-JUN, MIO-D y miogenina. A su vez, éstos estimulan la activación de macrófagos, polinucleares<sup>19</sup> y proteínquinasa, comenzando el proceso de “limpieza y reparación”. Éste se comporta siguiendo un programa preexistente, coordinado por la expresión o inhibición de una serie de péptidos que guían las secuencias de necrosis, inflamación, fagocitosis, revascularización, creación de nuevos miotubos y reinervación.

#### *Fagocitosis-revascularización*

La primera etapa en la reconstrucción de las células musculares necrosadas es la fagocitosis de los restos de mitocondrias, sarcómeras y membranas, que llevan a cabo los macrófagos y polinucleares. Esta etapa comienza entre las 3 y 6 h que siguen al daño. Los macrófagos son atraídos por el sistema complemento (p. ej., el C5), leucotrieno L4 y los factores de crecimiento de fibroblastos (FGF). Estos péptidos también promueven la división celular, lo que es de gran importancia en la formación de nuevos capilares<sup>2</sup>. Es interesante señalar que el FGF es expresado también por las células endoteliales, por secreción autocrina.

En condiciones de trabajo muscular intenso, como en el entrenamiento aeróbico, donde no hay necesariamente necrosis extensa, también se produce la liberación de factores que promueven la angiogénesis, lo que lleva al conocido aumento de la capilaridad en atletas que practican deportes aeróbicos<sup>2</sup>. Como puede verse en la tabla I, la fagocitosis comienza unas 6 h después del trauma y disminuye hacia el tercer día, llegando a la revascularización al cabo de 8 a 10 días.

#### *Reconstrucción de las fibras musculares.*

##### *Papel de las células satélite*

Las células satélite tienen un origen desconocido con respecto a su grado de diferenciación y un *status* intrigante con respecto a su futuro. Fueron descubiertas ya en 1961<sup>20</sup> y su función no está aún clara. Se trata de células mononucleadas, con un citoplasma muy pequeño, que no expresan miosina, viven fuera de las células musculares diferenciadas, tienen su propia membrana pero comparten la membrana basal con las fibras musculares. No tienen contacto con los nervios, tienen la capacidad de emigrar a lo largo y en profundidad del músculo, y no se dividen, excepto cuando son requeridas para reemplazar a las fibras musculares muertas. Cuando lo hacen, una de las “hermanas” queda como satélite, y las otras se diferencian, adquiriendo un estrecho control neuronal y la capacidad de formar sarcómeras.

Las células satélite no pueden ser consideradas como células madre o *stem*, en el sentido que no son capaces de recrear un músculo nuevo de otro tipo del que van a reemplazar. Su potencial ya está pues limitado. Las células satélite que pertenecen a un músculo de fibras lentas van a continuar produciendo ese tipo aún si

son implantadas en un músculo de fibras rápidas. Eso en sí mismo es intrigante. Además, no parece ser el sistema nervioso el que les impone el tipo de célula final sino que esa información ya la traen de etapas anteriores en la ontogénesis<sup>6,21</sup>.

Las células satélites son abundantes en la vida embrionaria, representando hasta el 32% de todos los núcleos en las fibras musculares. Luego declinan en número en la vida posnatal y hasta la edad de 9 años, cuando en el humano representan ya sólo el 5% de los núcleos de las células musculares. Desde esa edad están en estado “vegetativo”, llamado Go, sin dividirse excepto para reemplazar a las células necrosadas.

En consecuencia, el número de divisiones en la vida de una célula satélite es considerablemente menor que en el de otras células somáticas. Se comportan más como los ovocitos que como células mesenquimales. Es como si fueran un tipo de células jóvenes “en reserva”, en reposo prolongado y sin divisiones.

Lo interesante de esta propiedad es el papel que desempeñan las células satélites en la reparación del daño fibrilar en dos circunstancias: a) la edad avanzada, y b) el entrenamiento físico en deportes.

Es conocido que ratas jóvenes (7 meses) son capaces de recuperarse de lesiones musculares en 14-20 días, mientras que las ratas de edad avanzada (mayores de 20 meses)<sup>22</sup> necesitan más del doble del tiempo para completar la recuperación, no llegando a alcanzar el valor de fuerza que tenían antes del daño. Ese fenómeno aplicado a seres humanos se atribuyó en alguna medida a un déficit en la reinervación en personas ancianas. Uno de los mecanismos propuestos en el daño celular es que no todas las sarcómeras tienen la misma longitud y algunas son estiradas (y dañadas) durante las contracciones pliométricas. En un experimento reciente realizado por Faulker et al<sup>22</sup>, se inyectaba una sustancia miotóxica (marcaína, que provoca la necrosis de las fibras musculares pero no daña la invervación) en los músculos de la pata de ratas jóvenes y viejas. Ambos grupos de ratas perdieron un 70% de su fuerza. Lo que es sorprendente es que, una vez completada la recuperación, la fuerza de ambos grupos, ratas jóvenes y viejas, fue similar, como también la resistencia ante cargas pliométricas. Esto indica que las células regeneradas a partir de las satélites en ambas edades fue igualmente efectiva, como si el reemplazo celular hubiese sido del tipo “juvenil”, a pesar de la diferente edad biológica de los animales. Los autores concluyen que las personas de edad avanzada deberían hacer ejercicio pliométrico para estimular el cambio de las células “viejas” por células “nuevas”, generadas a partir de las satélites, aunque advierten sobre el peligro de daño por exceso de actividad<sup>22</sup>. Se trata pues de un hallazgo intrigante, con gran potencial biológico. ¿Podría estimularse la proliferación de células satélites sin ejercicio o destrucción muscular? Es evidente que las células satélites no proliferan en presencia de célula muscular adulta sana. ¿Cuáles son los “factores” que favorecen la mitosis de estas células satélites? Uno de ellos es el FGF, descrito en 1986 por Bischoff, que promueve la mitosis, aunque el contacto de la célula satélite con una célula viva parece inhibir la multiplicación.

Probablemente, pequeños focos de necrosis de células aisladas o en grupos pequeños crearían una condición en que puede darse la renovación celular. Así, el entrenamiento físico regulado puede llevar a una renovación programada<sup>21</sup>.

### Episodios moleculares

Como se indicó al hablar de los episodios celulares, el músculo tiene un grado de actividad elevado desde el punto de vista del estímulo, actividad de membrana, transporte celular y actividad mecánica (a través de las sarcómeras). La célula muscular está también sujeta a traumatismos, lesión de sarcómeras y, a veces, incluso a la muerte celular. Este episodio es fundamental, pues lleva al remodelado del músculo en etapas que, como se ha dicho, van de la inflamación a la fagocitosis, revascularización, formación de capilares y miotubos, y reinervación.

Para provocar la reparación, las células involucradas en el daño generan péptidos llamados “factores”. Éstos son segregados en una secuencia que permite el proceso de reparación. Las “nuevas” células musculares se originan a partir de la división de las células satélites, que viven en estado Go sin dividirse por largos períodos de tiempo. Están situadas entre la membrana celular de la fibra muscular y la membrana basal. Ese contacto tiene un efecto inhibitorio de la mitosis de estas células, que producen poco ácido ribonucleico (ARN) y proteínas.

Cuando se produce un trauma o necrosis, se liberan en el medio celular los llamados “factores de competencia”, péptidos que llaman a la célula satélite a su ciclo de actividad (fig. 1b), pasando al estado G1, donde aumenta la replicación de ácido desoxiribonucleico (ADN). Una nueva serie de factores llamados “de progresión”, IGFI, IGFII, EGF y TGFβ, son producidos entonces y buscan a sus receptores respectivos en la membrana celular. De ahí envían su mensaje al núcleo a través de “mensajeros”, activando genes específicos o estimulando la síntesis de ciertos factores de transcripción (fig. 1e). El proceso continúa y la célula se divide. Es entonces donde actúan los “factores reguladores”, que pueden frenar el proceso de división y pasar al estado Go, o seguir el ciclo de división hasta contar con suficientes células para la reparación.

Los factores de “competencia” incluyen el (*basic fibroblast growth factor*, factor básico de crecimiento del fibroblasto), PDGF, MDGF y BFGF (*Bischoff satellite cell mitogen* o factor mitogénico de las células satélite de Bischoff). El PDGF es secretado por las células musculares de tipo macrófago y por las células endoteliales. Tiene un papel importante en la proliferación de las células satélites in vivo, y es detectado entre las 3 h y los 2 días siguientes al daño celular. Tanto el PDGF como el MDGF pueden ser también producidos por las plaquetas, células de los vasos sanguíneos, macrófagos, etc.

Los IGFI e IGFII (*insuline growth factors* o factores de crecimiento insulínicos) son factores importantes de progresión y estimulan la proliferación y diferenciación de los mioblastos. El IGFI tiene su máxima expresión

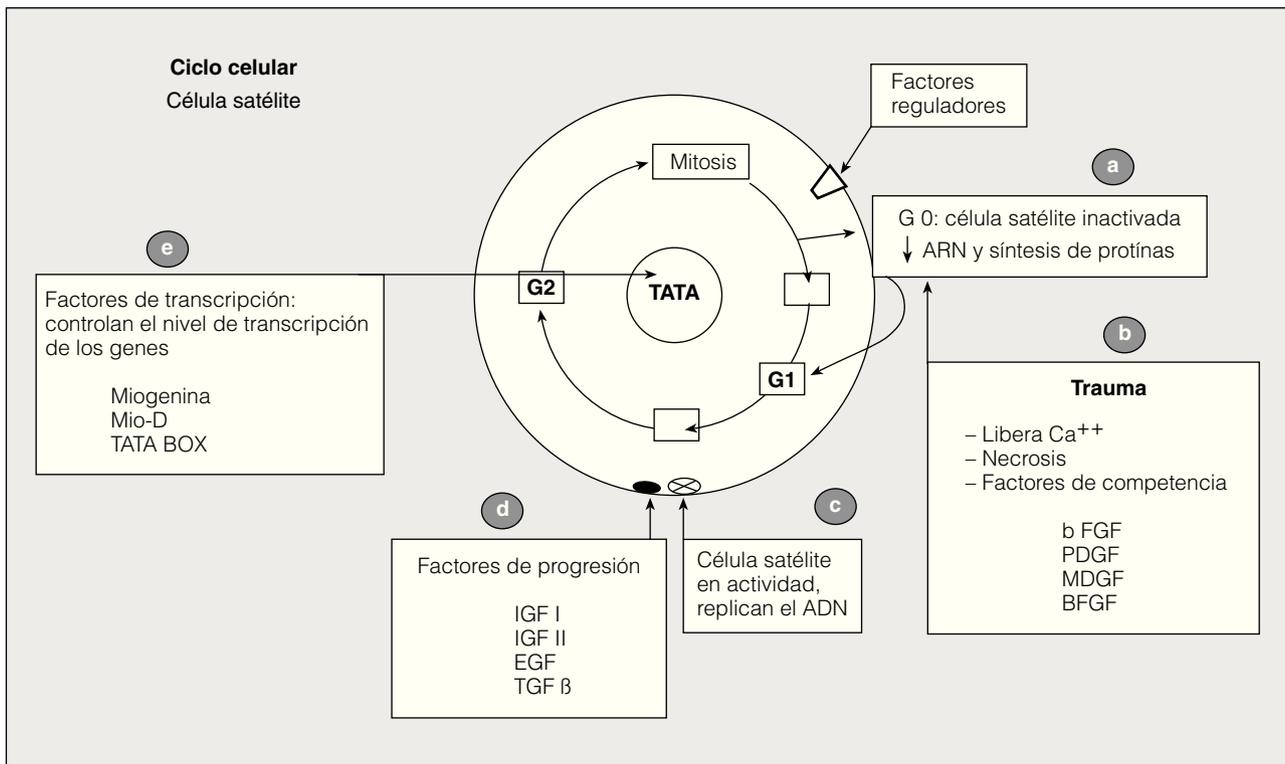


Fig. 1. Factores moleculares presentes en el proceso de daño muscular y su influencia en el ciclo celular de las células satélite. G 0: estado de inactividad; G 1: célula activa, que puede dividirse para formar miotubos. Las etapas a-e se refieren en el texto.

3 días después del daño, mientras que el IGFII tiene su producción máxima a los 7 días, coincidiendo con la formación de miotubos. El grupo del Dr. Goldspink describió recientemente la estructura del ADN correspondiente a una variante del gen del IGF-I, que se expresa cuando la fibra muscular es estirada, o cuando el músculo está sobrecargado o dañado<sup>29</sup>. Este factor es autocrino y tiene varios exones, siendo más pequeño y probablemente de vida más corta que el IGF-I clásico. Ha sido denominado factor de crecimiento mecánico (*mechano growth factor*). Su función es la de aumentar el proceso anabólico involucrado en el remodelado muscular.

Los factores de transcripción son indicadores de proliferación celular. La expresión de ARN mensajero (ARNm) correspondiente a la miogenina se desarrolla entre 4 y 8 h después del daño y se correlaciona con la activación de la célula satélite y la síntesis de miogenina y de mio D1, otro factor de transcripción y determina otra proteína celular. Los ARNm del C-FOS y C-Jun se han encontrado en el núcleo de células satélite dentro de las 3 horas postrauma. El ARNm del segundo se detectó en mioblastos y en miotubos.

La cadena pesada de miosina (MyHC) se expresa entre el segundo y el sexto días postrauma. Algo similar ocurre con la titina, otra proteína estructural muscular.

La secuencia temporal completa de episodios moleculares es aún desconocida, y también lo es la interacción entre los múltiples factores. Su conocimiento podría llevar a ensayos terapéuticos mediante los cuales la

secuencia de factores podría utilizarse para evitar o limitar los efectos del desuso funcional. Por ejemplo, en personas de edad avanzada o que deben permanecer en cama durante períodos prolongados, e incluso en astronautas situados en estaciones espaciales y en condiciones de ingravidez.

### Daño de los músculos respiratorios en enfermedades respiratorias

¿Hay daño de los músculos respiratorios en las enfermedades respiratorias crónicas (como la EPOC, los sujetos roncadores crónicos, la apnea de sueño), en atletas expuestos a alto trabajo aeróbico (como es correr una maratón), o incluso en personas de edad avanzada con poca actividad física?

El examen de biopsias tomadas durante la cirugía de pulmón reveló que el 75% de pacientes con EPOC moderada presentaban daño en sus músculos intercostales, caracterizados por particiones de fibras, atrofia y lesiones "diana"<sup>25</sup>. En otro estudio, hasta el 88% de enfermos asmáticos graves sometidos a ventilación mecánica por acidosis respiratoria, tenían valores elevados de creatininfosfocinasa (CPK) y signos clínicos de miopatía (dolor y pérdida de fuerza)<sup>26</sup>.

Un estudio extensivo del daño del diafragma fue realizado por Reid et al<sup>5</sup> en hámsters, a los que sometieron a una reducción del diámetro de la tráquea (por banda compresora), de intensidad tal que indujo insuficiencia respiratoria crónica. El estudio del diafragma demostró

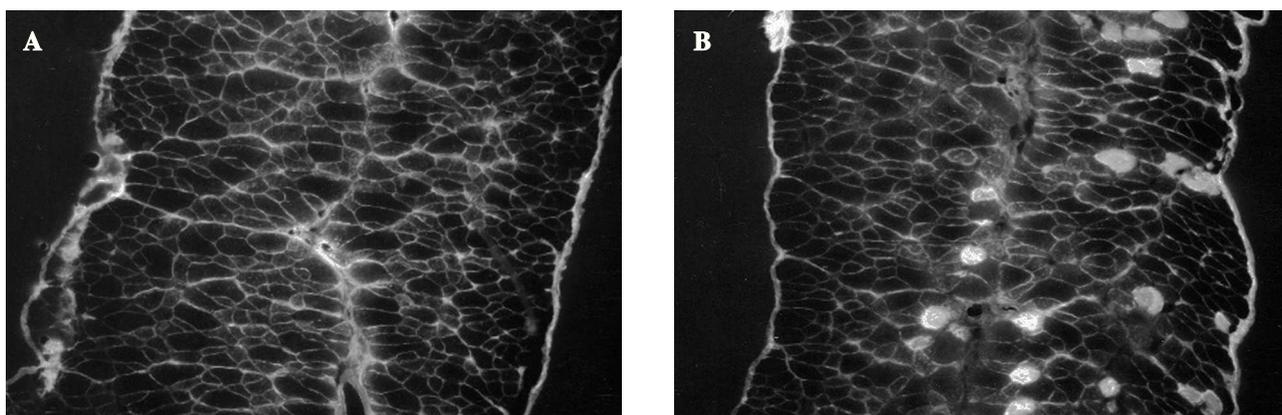


Fig. 2. Corte transversal de diafragma, observado al microscopio de fluorescencia, después de la inyección de colorante. Las células normales aparecen en negro (impermeables al colorante), mientras que las células con lesión de membrana aparecen como claras (colorante en su interior). A. Normal. B. Con daño.

inflamación intensa (edema), ruptura de sarcómeras, “borrado” de la banda Z y alteración en las mitocondrias. Los autores notaron, además, pérdida de fuerza y anomalías en las proteínas estructurales. Los animales desarrollaron hipercapnia, hipoxia y algunos murieron antes de los 7 días<sup>5</sup>.

Aunque se puede aludir a notables diferencias entre pequeños roedores y mamíferos mayores, y aun teniendo en cuenta el carácter “draconiano” del experimento mencionado, el modelo presenta consecuencias muy claras que se pueden esperar en músculos respiratorios expuestos a cargas elevadas.

También se ha observado lesión de la membrana en las células musculares y consecuente pérdida de fuerza en las ratas MDX, que padecen distrofia muscular. Ésta es una enfermedad genética en la que la estructura de soporte de la membrana es frágil, debido a la anomalía en la distrofina<sup>24</sup>. Los daños de la membrana pueden evaluarse mediante el uso de un colorante que se in-

trduce en el torrente circulatorio (Procion), y al que son impermeables las membranas sanas. Cuando hay rotura de la membrana, aparecen células con el colorante en el citoplasma. Este colorante es visible con el microscopio de fluorescencia. Esta técnica permite contar las células que tienen rotura de membrana (fig. 2), cuantificando el daño como un porcentaje de células dañadas respecto a la totalidad.

Un modelo considerablemente más fisiológico que el utilizado por Reid et al fue desarrollado por Zhu et al, quienes expusieron perros despiertos y traqueostomizados a inspirar contra una resistencia similar a la que desarrolla un ser humano que sea roncador crónico<sup>23</sup>, probablemente una de las resistencias más altas que los músculos inspiratorios pueden encontrar en situación clínica. Una exposición de 2 h por día, durante 4 días consecutivos, demostró que aproximadamente un 8% de las membranas celulares del diafragma estaban lesionadas. Animales control, sin carga inspiratoria, presentaron sólo un 0,5% de lesiones. Además, se observaron lesiones de sarcómera (lesiones del disco Z, destrucción de la arquitectura sarcomérica, edema localizado) en un 2,5% de las regiones evaluadas, por sólo un 0,4% en los animales controles. La mayor parte de las fibras lesionadas eran de tipo I (de contracción lenta). Esas lesiones son reparadas entre una semana y 10 días. El ejercicio de carga prolongada puede, además, inducir un cambio en el tipo de fibras reemplazadas, lo que constituye el principio del entrenamiento físico utilizado en medicina deportiva<sup>23</sup>.

En un trabajo paralelo, Gea et al<sup>27</sup> demostraron que los perros expuestos a resistencias inspiratorias similares presentan ya a los 4 días un aumento en la cantidad de ARNm de las cadenas pesadas de miosina lenta en las regiones costal y crural del diafragma. Esto es una indicación temprana de adaptación estructural a un nuevo requerimiento físico. Ese tipo de adaptación es el que cabría esperar en pacientes con cargas respiratorias moderadas, sostenidas por períodos prolongados.

En estudios posteriores, aún sin concluir, llevados a cabo por Hayot et al<sup>28</sup> se creó un modelo animal en ratas donde el diafragma sufría una lesión localizada por exposición a solución de cafeína. Posteriormente, el

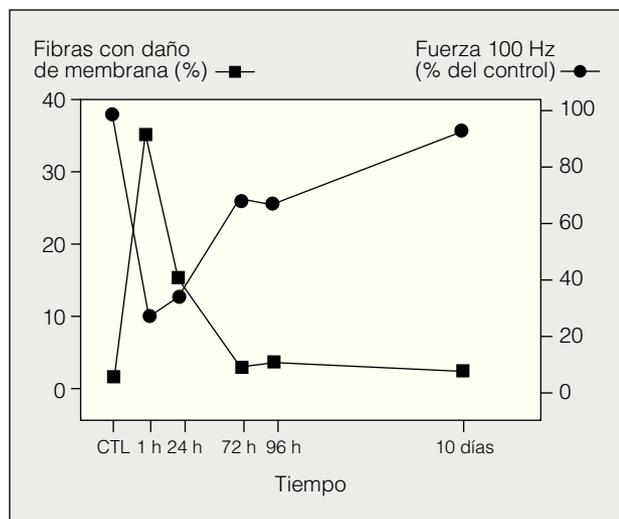


Fig. 3. Evolución del porcentaje de fibras lesionadas del diafragma de rata expuesto a cafeína, en función del tiempo que sigue al daño. La línea de puntos expresa al porcentaje de fibras con lesión, mientras que la línea continua expresa la fuerza máxima obtenida por estimulación eléctrica.

**TABLA I**  
**Lista de episodios clínicos, fisiológicos y celulares que siguen a un traumatismo muscular.**  
**Su intensidad se expresa en función del tiempo que transcurre tras el mismo**

Tiempo	1 h	6 h	24 h	48 h	3-6 días	7-9 días	10-15 días
Episodios	← Peritrauma →		← Inflamación →		← Fagocitosis →		← Reinervación →
					← Revascular →	← Miotubo →	
Clinicofisiológicos							
Dolor	+	++	++	+++	++	0	0
Pérdida de fuerza máxima voluntaria	+++	+++	+++	+++	++	+	0
Edema	+	++	+++	++	+	0	0
Limitación de movimiento	+	++	+++	+++	++	+	+
Hematoma	+	++	+++	++	+	0	0
Celulares							
Daño de membrana	+++	+++	++	+	+	0	0
Polimorfonucleares	0	++	+++	++	+	0	0
Fagocitosis (macrófagos)	0	+	+++	+++	++	0	0
Revascularización	0	0	+	++	+++	++	+
Células satélites	0	0	0	+++	++	+	0
Fusión de miotubos				+	++	+++	+
Reinervación	0	0	0	+	+++	+++	+++

0: falta de actividad; +++: actividad más intensa.

animal se recuperaba y se estudiaba la evolución entre 1 h y 10 días después de la lesión. Se observó que la cantidad máxima de daño ocurrió 1 h después de la aplicación de la cafeína, que permeabilizó un 38% de las células. Éstas tardaron en repararse completamente entre 8 y 10 días. Un estudio de la fuerza máxima demostró una pérdida de fuerza del 60% en la primera hora, que se recuperó progresivamente en los 10 días mencionados (tabla I y fig. 3).

La evaluación de los episodios moleculares observados en este modelo sigue la tendencia expuesta en la tabla II y en la figura 3: activación rápida de factores de

transcripción mio-D y C-Jun, además del GFGF y IGFI, entre el cuarto y octavo día se produce un aumento y progresión de los ARNm correspondientes a proteínas estructurales, como la MyHC y la titina. Ninguno de los animales presentó signos de insuficiencia respiratoria. En resumen, este estudio indica que se dispone de parámetros nuevos y medibles que permiten evaluar la evolución del programa celular de remodelado que sigue al daño celular de los músculos respiratorios.

Finalmente, en cardiología se usa ya como elemento de diagnóstico clínico la presencia de fragmentos de tropomiosina en sangre. Su presencia es compatible con

**TABLA II**  
**Lista de episodios moleculares que siguen a un traumatismo muscular. Su intensidad se expresa en función del tiempo**

Tiempo	1 h	6 h	24 h	48 h	3-6 días	7-9 días	10-15 días
Episodios	← Peritrauma →		← Inflamación →		← Fagocitosis →		← Reinervación →
					← Revascular →	← Miotubo →	
Moleculares							
Factores de transcripción							
Mio-D	0	+	+++	++	+	0	0
ARNm miogenina	0	+	++	++	+	0	0
c-Jun, c-Fos	0	+	++	+++	++	+	0
Factores de competencia							
BFGF Angiogénico	0	0	0	+	+++	+++	0
MDGF Basal Prolif.	0	0	0	0	+++	+++	+
PDGF	0	+	+++	+	0	0	0
Factores de progresión							
IGF I	0	0	0	+	+++	++	0
IGF II	0	0	0	0	+	+++	+
Transformador TGFB	++	+++	+++	++	+	0	0
Factor mecánico	0	+	++	+++	+	+	0
ARNm desmina y titina	0	0	0	+	+++	++	+
Reinervación, <i>aging</i> , geslasmina	0	0	0	0	0	++	+++
Plasma CK	0	0	0	+	+++	++	+

0: falta de actividad. +++: actividad más intensa.

la destrucción de fibras del miocardio, característica del infarto. Es un elemento de diagnóstico mucho más específico, sensible y precoz que la determinación clásica de CPK. En la actualidad se investiga su aplicabilidad al músculo esquelético.

#### BIBLIOGRAFÍA

- Chambers RL, McDermott JC. Molecular basis of skeletal muscle regeneration. *Can J Appl Physiol* 1996; 21: 155-184.
- Grounds MD. Towards understanding skeletal muscle regeneration. *Pathol Res Pract* 1991; 187: 1-22.
- Grounds MD, McGeachie JK. Myogenic cell replication in minced skeletal muscle isografts of Swiss and BALBc mice. *Muscle Nerve* 1990; 13: 305-313.
- Ried DC. Muscle injury: classification and healing. *Sports injury assesment and rehabilitation*. Nueva York: Churchill Livingstone Inc., 1992; 5: 85-101.
- Reid WD, Huang J, Bryson S, Walker DC, Belcastro AN. Diaphragm injury and myofibrillar structure induced by resistive loading. *J Appl Physiol* 1994; 76: 176-184.
- Yablonka-Reuveni Z, Rivera AJ. Temporal expression of regulatory and structural muscle proteins myogenesis of satellite cells on isolated adult rat fibers. *Dev Biol* 1994; 164: 588-603.
- Jones DA, Round JM. Muscle damage. En: Jones DA, editor. *Skeletal muscle in healthy and disease*. Manchester, NY: Manchester University press, 1990; 9: 158-174.
- Hortobagyi T, Houmard J, Fraser D, Dudek R, Lambert J, Tracy J. Normal forces and myofibrillar disruption after repeated eccentric exercise. *J Appl Physiol* 1998; 84: 492-498.
- Edgerton VR, Zhou MY, Ohira Y, Klitgaard H, Jiang B, Bell G et al. Human fiber size and enzymatic properties after 5 and 11 days of spaceflight. *J Appl Physiol* 1995; 78: 1733-1739.
- Clarke MS, Bamman MM, Feedback DL. Bed rest decreases mechanically induced myofiber wounding and consequent wound-mediated FGF release. *J Appl Physiol* 1998; 85: 593-600.
- Vijayan K, Thompson JL, Riley DA. Sarcomere lesion damage occurs mainly in slow fibers of reloaded rat adductor longus muscles. *J Appl Physiol* 1998; 85: 1017-1023.
- Duthie GG, Arthur JR. Free radicals and calcium homeostasis: relevance to malignant hyperthermia? *Free Radic Biol Med* 1993; 14: 435-442.
- Yajid F, Mercier JG, Mercier BM, Dubouchaud H, Prefaut C. Effects of 4 wk of hindlimb suspension on skeletal muscle mitochondrial respiration in rats. *J Appl Physiol* 1998; 84: 479-485.
- Enright PL, Kronmal RA, Manolio TA, Schenker MB, Hyatt RE. Respiratory muscle strength in the elderly. Correlates and reference values. Cardiovascular Health Study Research Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 430-438.
- Keens TG, Chen V, Patel P, O'Brien P, Levison H, Ianuzzo CD. Cellular adaptations of the ventilatory muscles to a chronic increased respiratory load. *J Appl Physiol* 1978; 44: 905-908.
- Matsumura K, Campbell KP. Dystrophin-glycoprotein complex: its role in the molecular pathogenesis of muscular dystrophies. *Muscle Nerve* 1994; 17: 2-15.
- Buonanno A, Rosenthal N. Molecular control of muscle diversity and plasticity. *Dev Genet* 1996; 19: 95-107.
- Carlson BM. Factors influencing the repair and adaptation of muscles in aged individuals: satellite cells and innervation. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1995; 50: 96-100.
- Trump BF, Berezesky IK. Calcium-mediated cell injury and cell death. *FASEB J* 1995; 9: 219-228.
- Mauro A. Satellite cells of skeletal muscle fibers. *J Biophys Biochem Cytol* 1961; 9: 493-495.
- Bischoff R. Chemotaxis of skeletal muscle satellite cells. *Dev Dyn* 1997; 208: 505-515.
- Devor ST, Faulkner JA. Regeneration of new fibers in muscles of old rats reduces contraction-induced injury. *J Appl Physiol* 1999; 87: 750-756.
- Zhu E, Petrof BJ, Gea J, Comtois N, Grassino AE. Diaphragm muscle fiber injury after inspiratory resistive breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1110-1116.
- Petrof BJ, Pack AI, Kelly AM, Eby J, Hendricks JC. Pharyngeal myopathy of loaded upper airway in dogs with sleep apnea. *J Appl Physiol* 1994; 76: 1746-1752.
- Silver MM, Smith CR. Diaphragmatic contraction band necrosis in a perinatal and infantile autopsy population. *Hum Pathol* 1992; 23: 817-827.
- Douglass JA, Tuxen DV, Horne M, Scheinkestel CD, Weinmann M, Czarny D et al. Myopathy in severe asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 517-519.
- Gea J, Hamid Q, Czaika G, Zhu E, Mohan-Ram V, Goldspink G et al. Expression of myosin heavy chain isoforms in the respiratory muscles following inspiratory resistive breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1274-1278.
- Hayot M, Pérez A, Comtois A, Czaika G, Grassino A. Time course of recovery from diaphragm injury: a chronic rat model. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 578.
- Goldspink G, Yang SY, Skarli M, Vroba G. Local growth regulation is associated with an isoform of IGF-1 that is expressed in normal muscles but not in dystrophic muscles when subjected to stretch. *J Physiol (London)* 1996; 162: P496.