

lakunäre Defekte am Schädel und den Knochen der unteren Extremitäten. Man ist der Ansicht, dass das eosinophile Granulom der Knochen die monosymptomatische Form einer z.Zt. aethiologisch noch unbekannten Retikuloendotheliosie ist. Die häufigsten Laesonen sitzen zwar an den Knochen, doch können dieselben auch in den Lymphdrüsen, in der Haut, Lunge usw. auftreten. Der Prozess entspricht "der essentiellen Xanthomatosis vom normocholesterinämischen Typ" nach Thannhauser; ein solches eosinophile Granulom ist nur ein primäres Stadium, das als Hand-Schüller-Christian'sche Krankheit enden oder auf dem Wege der Fibrose völlig regressieren kann.

RÉSUMÉ

On présente un cas de granulôme éosinophyle diagnostiqué histologiquement par l'étude de biopsies d'un ganglion pour deux fois. A côté de grosses adénopathies distribuées dans des régions latérales du cou, aisselles et des aines, il existait plusieurs défauts lacunaires dans le crâne et dans les os des extrémités inférieures. On soutient le point de vue que le granulôme éosinophyle des os est la forme monosymptomatique d'une réticuloendothéliosis d'étiologie inconnue pour le moment, dans laquelle les lésions les plus fréquentes au niveau des os peuvent de même se présenter dans les ganglions lymphatiques, la peau, le poumon etc... Le processus correspond à la "xantomatosis essentielle du type normocolestérinémique" de Tanhauser et comme tel granulôme éosinophyle n'est autre qu'un stade premier qui peut aboutir au Hand-Schüller-Christian ou régresser complètement à travers la fibrosis.

PAPEL DE LA CORTEZA SUPRARRENAL EN LA FATIGA MUSCULAR DEL ENFERMO INFECCIOSO

E. ROMERO

Profesor Adjunto de Patología Médica.

Consejo Superior de Investigaciones Científicas. Departamento de Fisiología. Director: Prof. E. ROMO.

Clinica Médica Universitaria. Facultad de Medicina de Valladolid. Director: Prof. M. SEBASTIÁN.

Que en toda enfermedad infecciosa existe una fatiga muscular fuerte, y que en general es casi éste el síntoma más llamativo en muchas de ellas, es un hecho universalmente admitido y reconocido por todos los clínicos. Sin embargo, que nosotros sepamos, no se ha estudiado el mecanismo y causa de este síntoma, y por ello, nosotros, que dedicamos nuestra atención des-

de hace unos años al estudio de la fisiopatología del enfermo infeccioso, vamos a exponer el presente trabajo, de tipo resumido, en el cual estudiaremos los factores de la fatiga muscular en su relación con la infección.

Nuestro estudio lo dividiremos en: 1) Generalidades de la fatiga muscular. 2) La fatiga muscular en las enfermedades infecciosas. 3) Patogenia de ella; y 4) Tratamiento de la fatiga muscular en los infecciosos.

GENERALIDADES SOBRE LA FATIGA.

Si toda célula viviente tiene como una función más de su vida la de la fatiga, cuando los materiales propios han sido agotados o no renovados, la célula muscular asimismo presenta este fenómeno de la fatiga. Decimos que un músculo se ha fatigado cuando después de haberse contraído un número determinado de veces deja de hacerlo y necesita un cierto tiempo para poder otra vez contraerse. Dejaremos bien sentado que la fatiga muscular de que hablamos no es la astenia general (aunque tenga en ella su participación, que exige asimismo casi siempre un factor nervioso general). Tampoco es (claro está para la lengua española) la fatiga con la que los profanos quieren expresar la disnea.

Existe una fatiga de fibra muscular aislada sólo de interés en la investigación selecta de fisiólogos y biólogos; hay otra fatiga, que es la del músculo aislado, y que se realiza de manera experimental para el estudio fisiopatológico del problema, utilizándose generalmente el músculo gastronecmio de la rana en el clásico preparado neuromuscular. La tercera fatiga que consideramos es la fatiga del músculo del organismo, formando parte de un todo, cual es el cuerpo animal o humano. Gracias a las dos primeramente citadas se ha conseguido avanzar muchísimo en el estudio de nuestro tema, pero es lógico deducir que el músculo no está en las mismas condiciones que en un organismo íntegro.

Nosotros distinguimos para nuestro estudio dos fatigas: es la una, la fatiga fisiológica, y la otra, la fatiga patológica. La *fatiga fisiológica* es aquella que se origina en un músculo que después de haberse mantenido en actividad constante durante largo rato deja de contraerse, requiriendo cierto tiempo para que ya pueda otra vez contraerse. Se estudia magníficamente en el músculo aislado y en su representación gráfica (fig. 1), utilizándose generalmente como medio de excitación la corriente eléctrica. En el organismo animal o humano, esta fatiga fisiológica es fácil que apenas se produzca en la actividad ordinaria, porque instintivamente el hombre, cuando lleva cierto tiempo con actividad de un grupo muscular, practica sus movimientos con otros grupos musculares, para de esta manera dar tiempo a que la fatiga se pase. Este tiempo necesario para que el músculo se

contraiga, es el período de recuperación, y en general los "descansos" de los deportes no son otra cosa que la manera de que los músculos se recuperen de la fatiga que durante la actividad deportiva se ha producido.

La *fatiga patológica* es la misma fatiga anterior, sólo que con ciertas sensibles diferen-

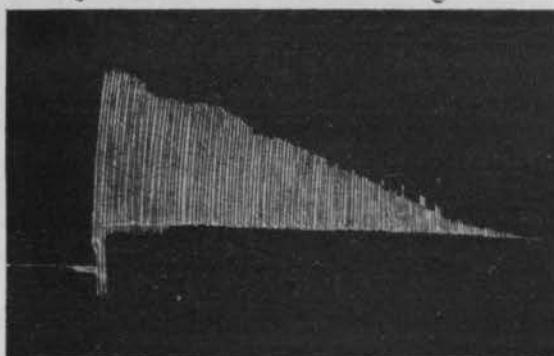


Fig. 1.—Curva de fatiga de gastronecmio de rana con excitación eléctrica. (Profesor preparador, Dr. ORTEGA.)

cias; su presentación es precoz, es capaz de originarse no sólo antes de la fisiológica, sino ante estímulos o actividades de menor capacidad y además el período de recuperación es en general más largo que normalmente. Debemos considerar también que, a la vez, suele aparecer en estos casos una disminución de la contractilidad del músculo en lo que a su intensidad y amplitud supone, es decir, una disminución de la fuerza segmentaria, hecho real y práctico, pero que en un rigorismo biológico no podemos aceptar como fatiga muscular.

Clinica de la fatiga muscular. — Nosotros apreciamos la fatiga muscular en el enfermo de dos maneras: por lo que nos cuenta, que es lo

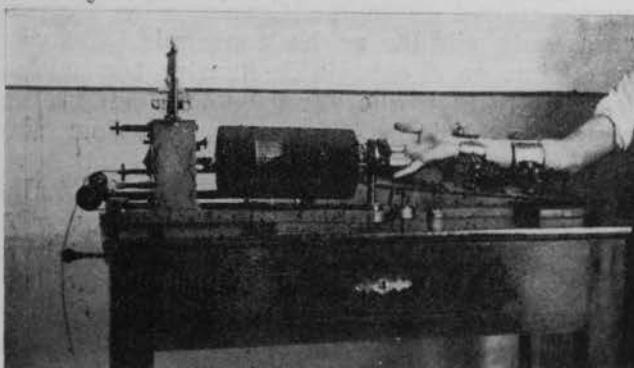


Fig. 2.—Ergógrafo de Mosso utilizado.

más general, y por lo que objetivamente podemos deducir nosotros.

Subjetivamente, el paciente aqueja una sensación especial, sui generis, a nivel de los músculos que no es ni de dolor, ni de calambres, de pungitiva, etc., como en otros procesos musculares; el sujeto siente como una indiferencia vaga e imprecisa, con sensación de pesadez en los músculos; por ello, adopta la cama, la posición echado, etc., pues esta sensa-

ción especial, que por haberla sentido todos no merece la pena definir, se convierte en desagradable si con sobreesfuerzo intenta poner en actividad sus grupos musculares.

Objetivamente, nosotros podemos en primer lugar estudiar de visu esta fatiga haciéndole mover al enfermo; pero además podemos hacer su estudio más completo por el ergógrafo de Mosso (fig. 2), en los cuales se inscriben curvas de fatiga o ergogramas (fig. 3), a la vez que se determinan los grametros que de trabajo se realizan por el enfermo estudiado. En tercer lugar, todavía podemos estudiar la fatiga muscular y su fisiopatología de otra manera, y es el estudio químico de la sangre y orina e inclusive de músculo (diminuta biopsia) de los principios y elementos que intervienen en la química de la contracción muscular. Este proceder no tiene

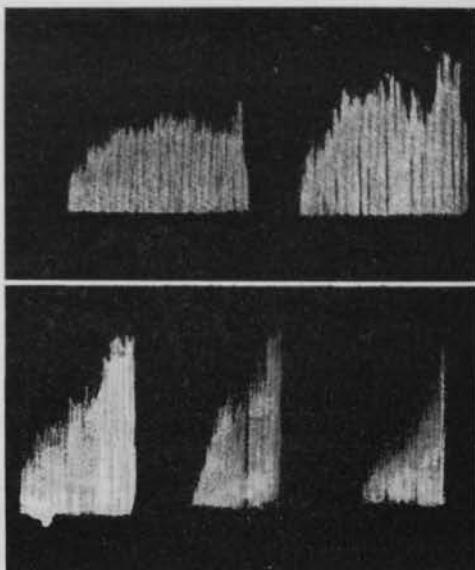


Fig. 3.—Ergogramas de personas normales.

utilidad práctica ninguna y sólo se verifica como el propio ergógrafo, en casos de investigación de índole clínica.

Enfermedades en las que se presenta la fatiga muscular. — Si el músculo se contrae por su inervación, masa muscular y condiciones fisiológicas en todos aquellos procesos en los que pueda alterarse alguna de estas condiciones, existirá una fatiga muscular.

Como dice MARAÑÓN, en las enfermedades se distingue la fatiga muscular propiamente dicha de la astenia general (que como ya hemos indicado exige un componente nervioso), en que en ésta el paciente se levanta ya cansado, y más bien, conforme pasa el día, "va animándose", y por el contrario, en la fatiga muscular el sujeto se levanta bien, emprende cierta actividad y ya entonces queda cansado. La astenia nerviosa descansa por la mañana y la muscular descansa por la tarde.

En las enfermedades nerviosas puede aparecer con cierta constancia la fatiga, sobre todo en ciertas neurosis y psicastenias, neurosifilis,

esclerosis múltiple y en las afecciones radiculares o periféricas. Todo aquello que afecte al nervio motor que va a terminar en el músculo, puede producir una fatiga patológica. Sin embargo, en la práctica general, la verdadera fatiga muscular es raro se presente en enfermedades neurológicas.

Si se afecta el propio músculo, entonces sí que aparece, y con el máximo esplendor de claridad, en su presentación; las enfermedades llamadas neuromusculares tienen este síntoma, y en especial la miastenia. Las atrofias musculares asimismo presentan la fatiga muscular con facilidad.

En enfermedades endocrinas o de otra índole, pero que repercutan sobre la química de la contracción, existirá asimismo la fatiga más o menos señalada: en la insuficiencia suprarrenal (sobre la cual más adelante hablaremos), en las enfermedades del tiroides, hipófisis, diabetes, hipogonadalismo, lipomatosis, enfermedades infecciosas y parasitarias e intoxicaciones, tanto endógenas como exógenas, etc.

En enfermedades con déficit circulatorio asimismo se presenta fatiga precoz, como en la insuficiencia circulatoria, trastornos vasculares periféricos, etc. Ello es condicionado por la falta de aporte oxigenado en parte, y por otra, por la menor actividad vascular para el metabolismo muscular. Por el primer factor, se presenta también fatiga en las anemias de toda índole, aunque en igualdad de cifras de hemacias, más señalado en las hipocrómicas.

Causas patogénicas de la fatiga.—Hemos enumerado las principales enfermedades que presentan fatigabilidad muscular como un síntoma más de su cuadro; pasemos ahora a estudiar, como síntesis de lo anterior, los mecanismos por los cuales las enfermedades pueden alterar la normal contracción del músculo.

1) Causa del propio músculo: Cuando éste se encuentre enfermo (degeneraciones, miopatías, etc.).

2) Alteración de los principios químicos que integran la contracción muscular y período de recuperación: Constantes físico-químicas, glucógeno, fermentos, proteínas, iones, en especial el K, etc.

Las enfermedades que lo alteran ocasionan fatiga patológica. Experimentalmente, puede originarse por la intoxicación con el ácido monoiodoacético (Lundsgaard), que inhibe la glucogenolisis muscular contrayéndose el músculo, pero no pudiendo recuperarse.

3) Anoxia: La contracción no necesita la presencia de oxígeno (es fase anaeróbica); pero posteriormente, para la restitución o recuperación del músculo, sí que se precisa. Las enfermedades que disminuyan el aporte de oxígeno a la periferia (asfixia, intoxicaciones, etc.) podrán presentar, según su grado, una fatiga patológica.

Dentro de estos tres grupos se puede incluir toda enfermedad que posea en su sintomatolo-

gía, como un síntoma más, la fatiga muscular. La circulación no la contamos por incluirla dentro de la tercera clase.

LA FATIGA MUSCULAR EN LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS.

Si recogemos la experiencia de la clínica de los infecciosos, no sólo la propia mientras nuestra estancia en el Hospital del Rey (de cuyo director, el profesor VALLEJO SIMÓN, recogimos tan sabias enseñanzas), sino la ajena por la lectura de los Manuales y Tratados, vemos que, como constante factor o mínimo divisor de todas ellas, siempre se añade: "El enfermo no se encuentra bien, tiene gran cansancio muscular, como si le hubieran dado una paliza, y generalmente se encama..." Efectivamente, dentro de la sintomatología general y febril del infeccioso, destaca generalmente esta fatiga muscular, que en algunas enfermedades como en el dengue, gripe, etc., inclusive han adoptado un término o sinonimia que lo precisa: "trancazo", etcétera. Vemos, por tanto, de manera inequívoca, que en las enfermedades infecciosas existe una fatiga muscular patológica.

Cómo es la fatiga.—Tiene ciertas características, que son: Precocidad, es decir, se presenta ya entre los primeros síntomas. Constancia, que inclusive perdura en la convalecencia, y de clásicos clínicos es conocido la necesidad de prescribir a los convalecientes infecciosos reconstituyentes y tónicos generales. Es fatiga muscular general, es decir, afecta a todas las masas musculares del organismo. Por último, es difícilmente influenciable por los fármacos habituales (antitérmicos, analgésicos, sulfamidas, penicilina, etc.), que si actúan sobre otros síntomas (cefalalgia, hiperpirexia, etc.), sobre la fatiga muscular apenas la modifican.

Estudios propios. En anteriores trabajos propios hemos estudiado el ergograma en las infecciones agudas y en la tuberculosis pulmonar. En el trabajo de exposición sintética que hoy ofrecemos, sólo citaremos las conclusiones principales y algunos ejemplos.

Nuestras investigaciones han sido realizadas con el ergógrafo de Mossó y todos los enfermos en condiciones basales y sin tratamientos de fármacos que pudieran influenciar la curva de fatiga. En el ergograma que se registraba, considerábamos la amplitud de la gráfica, es decir, la altura, longitud de la misma y asimismo el trabajo efectuado medido en grámetros por el dispositivo del aparato; la finalidad de esta determinación última era hacer más objetivo el valor de la curva de fatiga y subsanar las variaciones que la velocidad del cilindro gráfico pudiera tener.

Adjuntamos algunos ejemplos de ergograma de personas normales (fig. 3) en los que se aprecian las características señaladas. Hemos investigado la curva de fatiga en diez enfermos infecciosos agudos y en todos ellos hemos de-

mostrado la existencia de una curva de fatiga corta, de poca amplitud, de precoz fatiga y con un periodo de recuperación más largo que el normal en los casos investigados.

Adjuntamos algunos ergogramas, cuyos detalles se explican al pie de la figura (fig. 4), en

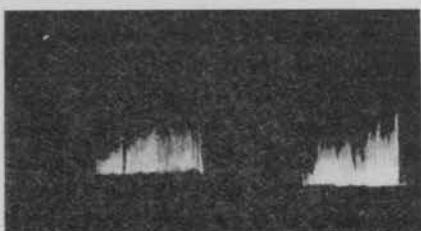


Fig. 4.—Ergogramas de enfermos infecciosos agudos (fiebre tifoidea); el primero, a la derecha, de 86 grámetros, y el otro, a los quince minutos, con 60 grámetros. Pequeña curva de fatiga y mala recuperación.

los cuales se puede apreciar claramente la pequeña curva de fatiga de estos enfermos infecciosos y la mala recuperación de la misma, a pesar de un intervalo de quince minutos de descanso.

En 17 casos de enfermos de tuberculosis pulmonar hemos hecho análogas investigaciones y con idénticos resultados a los citados para las infecciones agudas. De la misma manera adjuntamos ergogramas demostrativos (fig. 5).

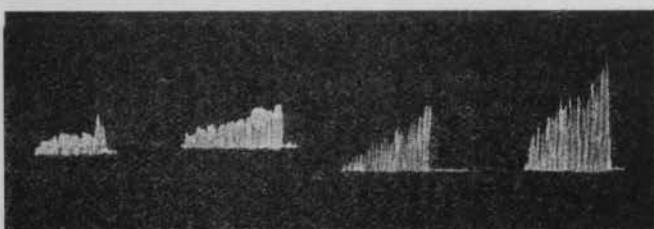


Fig. 5.—Ergogramas de tuberculosos pulmonares. De derecha a izquierda, 60 y 34 grámetros, el primer caso; el siguiente, de 20 grámetros, y el siguiente (como el anterior), a quince minutos, de 8 grámetros. Total, muy pequeñas curvas de fatiga con mala recuperación.

Resumiendo de lo anteriormente expuesto, afirmamos que en todos los enfermos infecciosos se produce una pequeña y corta curva de fatiga con mala recuperación, y ello corre en general paralelo a la mayor o menor gravedad del proceso.

Explicación de la fatiga en las infecciones.—A primera vista podría creerse que esta fatiga muscular era sólo condicionada por el cuadro febril general que acompaña siempre a estas enfermedades. Consideramos, en nuestra opinión, que no puede hacerse responsable a la fiebre de la fatiga muscular en las infecciones por las siguientes razones:

1. Pueden darse fatigas musculares intensas en enfermos con poca fiebre, como por ejemplo, en la gripe estacional.

2. También existe fatiga muscular en las convalecencias, es decir, en plenas fases apiréticas.

3. Las hiperpiresias ocasionadas por autohemoterapia, proteinoterapia, etc., a pesar de dar fiebre alta, no produce una fatiga muscular tan señalada como las infecciones.

4. Como en la práctica general la mayoría de los procesos febriles son infecciosos aunque pretendíramos creer que la explicación de la fatiga radicaba en la fiebre, ésta tampoco nos da una razón clara de dónde tenemos el problema y no haríamos más que trasladarlo de sitio, pero sin solucionarlo.

Tampoco creemos que el déficit circulatorio pueda ser el motivo de la fatiga, pues en las infecciones existen trastornos circulatorios, aumento de la permeabilidad capilar (estudiada por nosotros), frecuentes miocarditis, hipotensión, etc.; pero la actividad circulatoria y de aporte de oxígeno está en general bien mantenida, inclusive con taquicardia y taquipnea.

Si por otra parte, y salvo excepciones, en el propio músculo no se ha originado ninguna lesión anatómica que repercuta sobre su fisiología y, por consiguiente, si la explicación no está en el propio músculo como tal órgano, tampoco en la circulación ni en el sistema de aporte de oxígeno (aunque se produzcan anemias no son inmediatas) ni en la fiebre, la causa estará en algo metabólico capaz de hacer cambiar las condiciones óptimas de la química de la contracción muscular.

Efectivamente, esta es la explicación, no sólo por eliminación de las anteriores causas, sino por ratificación de ella, totalmente demostrada: *La fatiga muscular en las infecciones es ocasionada por la insuficiencia suprarrenal asociada que existe siempre.*

PATOGENIA DE LA FATIGA MUSCULAR EN LAS INFECCIONES.

En este capítulo del trabajo vamos a demostrar que la fatiga muscular del infeccioso es debido a un estado de insuficiencia suprarrenal. Las razones que damos son de tres tipos: 1) Existencia real de insuficiencia suprarrenal en la infección. 2) Razones experimentales de índole clínica; y 3) Razones de índole metabólica.

Existencia real de insuficiencia suprarrenal en las infecciones.—Ya hemos dedicado nosotros algunos trabajos a este respecto, uno de ellos en forma monográfica, detallando síntoma por síntoma y alteración humorla una por una de la insuficiencia suprarrenal comparándola con la del enfermo infeccioso, aportando casuística e investigación propia analítica. Por ello, no vamos a insistir en este tema, ya magníficamente estudiado por autores extranjeros como TAHDEA, VERZAR, CHOREMIS, PAPACKISTOU y KORKAS, BERNHARDT, DICKHOFF, MONRO, WESTWATER y ROSS, BRUNO NOLLI y MARA PAZZOLI, BLASZÓ, STENGERS, SCAFFER, etc., y en España MARAÑÓN, FERNÁNDEZ CRUZ, LEÓN CASTRO, PETRASOVITCH y ARGÜELLO, es algo ya definitivamente adoptado (con lo relativo que es

lo definitivo siempre en Medicina), y creemos que no debemos insistir sobre ello.

Si, por tanto, en las enfermedades infecciosas hay un déficit de función suprarrenal, no es ilógico pensar que siendo la astenia muscular un síntoma capital de este síndrome, sea ello la causa de la fatiga muscular en las infecciones.

Razones experimentales de índole clínica.—

Si suponemos que un factor es la causa de una alteración y encontramos que dando dicho factor es capaz de suprimir la alteración, podemos decir y afirmar categóricamente que es una

les que también presentaban curva de fatiga pequeña, pero no tenían infección aguda ni grave, sino otros procesos, no aparecía esta mejoría tan señalada; luego la acción de la D. O. C. A. no es puramente sobre cualquier fatiga muscular, sino sobre la originada por insuficiencia suprarrenal, que es la que aparece en las infecciones.

Adjuntamos algún ergograma, demostrativo sobre ello, junto con los valores en grámetros (figura 6).

En la tuberculosis pulmonar hemos hecho análogos estudios en 17 casos y los resultados son asimismo análogos a los verificados en las infecciones agudas; adjuntamos ergograma explicativo (fig. 7) de esta beneficiosa influencia de la D. O. C. A., y en menor proporción, pero también significativa, del ácido ascórbico, sobre la curva de fatiga.

La acción del ácido ascórbico ha sido estudiada precisamente buscando su acción por su interrelación con la corteza suprarrenal, hecho ya demostrado por GUARNOSCHELLI y REGGIO, WALHOLDER y PODESTÁ y SLAUB y ATZLER. Entre nosotros, ROMO ALDAMA ha dedicado estudios muy demostrativos a este respecto y podemos por tanto afirmar, resumiendo, que el ácido ascórbico influye favorablemente la mejoría de la curva de fatiga y de manera más acusada en los estados de insuficiencia suprarrenal. Su acción es de refuerzo sobre la hormona cortical (BRACK, ASHER y BAENA y ROMO).

En resumen, podemos sin ninguna duda afirmar que en las enfermedades infecciosas existe una fatiga muscular precoz que mejora en todos los casos con la D. O. C. A., y que dada su relación con los casos controles podemos deducir que esta alteración fisiopatológica muscular del infeccioso es originada por una insuficiencia cortical.

Razones por estudios bioquímicos.—La fati-

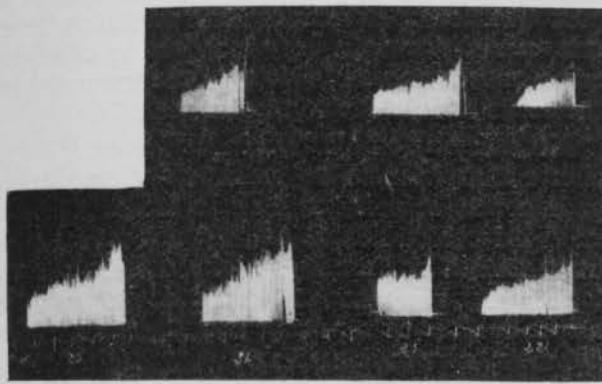


Fig. 6.—Enfermo infeccioso (fiebre tifoidea), con curva de fatiga basal y después de la administración de ácido ascórbico y la DOCA. Los grámetros respectivos (de derecha a izquierda) son: 25 grámetros el basal, a la hora del ácido ascórbico, 50; el siguiente, a los cinco minutos, con 42. Luego, a las cuatro horas de la DOCA (señalada con el número 22), 45; a los cinco minutos, 43; posteriormente, a las ocho horas de la DOCA, 60 grámetros, y a los cinco minutos otros 60. Total, buena recuperación con la DOCA y elevación del ergograma por el ácido ascórbico y la DOCA.

prueba demostrativa. Pues esto podemos nosotros exponer, al haber realizado investigaciones clínicas sobre infecciones, suministrando corteza suprarrenal (acetato de desoxicorticositerona- percoriten) y observando que se producía una energética mejoría de la fatiga muscular.

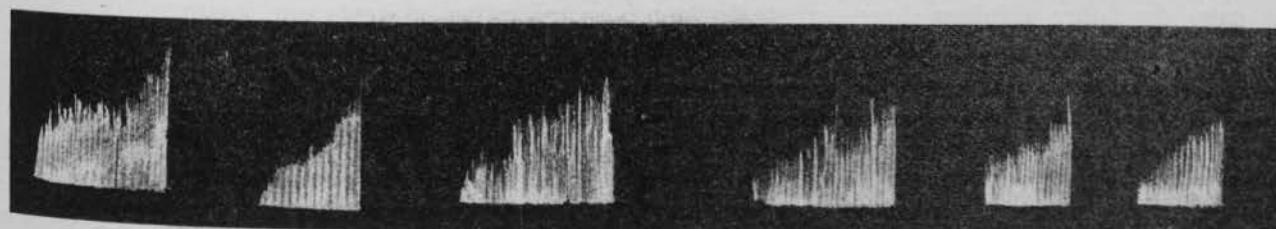


Fig. 7.—Tuberculosis pulmonar. El basal da 162 grámetros, a los quince minutos 146; a la hora del ácido ascórbico, 306; y a los quince minutos, 376; a las ocho horas de la DOCA, 384, y a los quince minutos se eleva a 586. Gran elevación y magnífica recuperación, superior a la prueba anterior.

En efecto, hemos estudiado 10 casos de infecciones agudas, cuyos protocolos y gráficas completas se publican en trabajo aparte, y en ellos hemos observado que la curva de fatiga aumentaba al doble en la mayoría de los casos y en algún caso hasta tres veces más su valor inicial (con sólo 10 mgr. de D. O. C. A.). El ácido ascórbico también fué utilizado, encontrando asimismo una notable mejoría por su administración en dosis de 500 mgs. En los casos contro-

ga muscular privativa de la insuficiencia suprarrenal posee como datos bioquímicos (análisis de índole práctica) los siguientes: Disminución del glucógeno muscular, emprobrecimiento del fosfágeno del músculo, aumento del ácido láctico en sangre y en orina (que aumenta con el ejercicio), presencia de creatina en orina y a la par disminución de la creatinina asimismo en orina. Existen otras alteraciones bioquímicas, pero ya de interés puramente de investigación

y por otra parte de hallazgos inclusive contradictorios en varias escuelas.

Nosotros hemos estudiado nueve casos de enfermedades infecciosas, investigando creatina y creatinina en orina; pertenecían al Servicio del doctor GUESTA, del Hospital Militar de esta capital. En los casos estudiados de personas sanas no apareció nunca creatina en orina y la presencia de creatinina en ella se elevó a 960 mgs. por 1.000 de media aritmética de todos los resultados.

CIFRAS DE CREATININA Y CREATINA EN ORINA DE ENFERMOS INFECCIOSOS (EN MGS. POR MIL)

	Creatinina	Creatina
1. Erisipela	536	22,86
2. Idem	544	186,69
3. Parotiditis	1.008	0
4. Idem	1.004	0
5. Fiebre Malta	609	0
6. Neumonía	548	0
7. Tifus exantemático	541	166,37
8. Fiebre tifoidea	967	0
9. Reum. articular agudo....	1.248	0

Fig. 8.—Media aritmética de personas sanas: 0 creatina y 960 de creatinina.

Se adjunta cuadro (fig. 8) con los protocolos de los hallazgos obtenidos; como se puede deducir de la lectura del mismo, aunque son pocos casos en aquellos enfermos de mayor agudeza y cuadro infectivo general, como son los de erisipela y tifus exantemático, aparecieron cifras de creatinuria a la vez que la creatinina estaba disminuida en orina. En el caso de neumonía y fiebre de malta no existía creatinuria, pero sí disminución de la creatinina, y en los casos de mayor sintomatología infectiva general, como son los de parotiditis y reumatismo, los hallazgos fueron totalmente normales: sólo el caso de fiebre tifoidea hace excepción por darnos valores normales.

A pesar de lo poco definitivo de los resultados, por los pocos casos estudiados por una parte, y por otra, porque la creatinuria puede aparecer por otros motivos diferentes a los que pretendemos demostrar, sin embargo, repetimos, de nuestro estudio se puede deducir que en los procesos infecciosos de evolución aguda y que cursan con astenia muscular, aparece creatina en orina a la vez que disminución de la creatinina en ella.

Aunque no hemos realizado estudios sobre ácido láctico en estos pacientes, nuestro maestro el doctor M. SEBASTIÁN, en un trabajo publicado en 1933, al tratar de los problemas del ácido láctico en su relación con el aparato circulatorio, investiga en sangre y orina de algunos infecciosos el ácido láctico.

Dando como valores normales los de 18,18 miligramos por 100 y de 12,34, respectivamente, en sangre y en orina, como media aritmética de

los casos normales investigados, el autor ha encontrado en un caso de neumonía 19,46 y 14,20, respectivamente, en sangre y en orina; en una granulía, 30,35 y 0 en orina; en tuberculosis fibroulcerosa, 16,40 y 11,44; en tuberculosis fibrosa, 12,37 y 9,20, y en una artritis fímea, 31,20 y 26,33. Efectivamente, son muy escasos estudios para poder sacar alguna conclusión, pero sí mencionaremos que en estos casos infecciosos las cifras de láctico sanguíneo y urinario muestran cierta tendencia a estar aumentadas.

Concretando sobre los hallazgos analíticos del enfermo infeccioso en su relación con el metabolismo muscular, podemos afirmar que en lo poco que hemos estudiado los resultados tienen una cierta analogía con los que se describen como constantes en la astenia muscular del enfermo de insuficiencia suprarrenal.

Mecanismo de la fatiga muscular en la infección e insuficiencia suprarrenal.—Como hemos podido ver, la patogenia de la fatiga muscular en el infeccioso hemos demostrado radica en la insuficiencia suprarrenal; sin embargo, debemos intentar aclarar en virtud de qué mecanismo se origina esta pronta fatiga y la alteración del metabolismo muscular.

Creemos que tiene cierto interés en el presente trabajo el que expongamos los fenómenos bioquímicos de la contracción muscular, no sólo porque han sufrido revisión en estos últimos años, sino porque de esta manera, una vez estudiada la contracción muscular, estaremos en condiciones de poder indicar en qué punto, fenómeno, reacción o fase intervienen las suprarrenales y cómo su fallo puede dar origen a una fatiga patológica. No vamos a tratar con detalle este problema, que nos haría salir de nuestro plan trazado, sino que sencillamente realizaremos una exposición resumida de cómo hoy día se cree se realiza la contracción muscular merced a los nuevos estudios de VERZAR, WEBER, V. MURAT, WILLSTETTER, etc., y recogidos en magnífica síntesis por ROMO.

CONTRACCIÓN MUSCULAR.

Estructura y composición del músculo.—El músculo (estudiámos, como es lógico, la musculatura estriada) está constituido por el conjunto de unidades histológicas y funcionales que son las fibrillas, también denominadas miomera; en estas fibrillas se aprecian una serie de bandas transversales, que unas son anchas, y se llaman bandas Q (con una línea en medio más clara llamada línea H), y otras bandas claras, mucho más estrechas, que se llaman bandas J. Hoy día se sabe por qué están constituidas cada una de las bandas, que en líneas generales es lo siguiente:

La banda Q contiene la miosina, glucógeno, potasio y un fermento adenosintrifosfataza. La miosina es una proteína en forma de coloide lineal que en el microscopio electrónico (ARDENNE

y WEBER) se ven como largos filamentos de varios miles de milimicras de largo por 5 a 10 milimicras de ancho. SZENT-GYORGYI ha demostrado la existencia de dos miosinas, la A y la B, las cuales se diferencian por la propiedad de contraerse enérgicamente en contacto con extracto muscular (miosina B) cuando además se

Lo más importante de estos cuerpos es que se reúnen formando un *simplexo*, el cual permanece indemne en reposo; pero como luego veremos, se rompe en la contracción muscular.

La banda J contiene miógeno, globulina alfa, el A. D. T., y como acoplado al mismo la fosfocreatina.

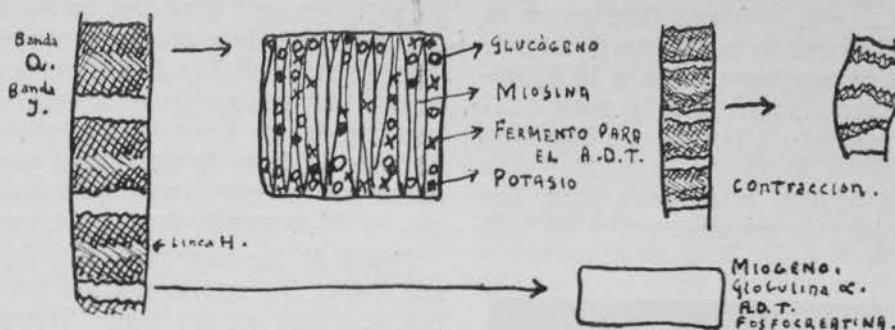


Fig. 9.—Esquema de la constitución de la fibrilla muscular.

encontraban en contacto con el agua, en cuyo medio adoptan a modo de filamentos gelatinosos; además del extracto de músculo la hace contraerse el A. D. T. (ácido adenosintrifosfórico), cloruro potásico y cloruro magnésico. La miosina B, en el sentir de STRAU, no es más que la mezcla de miosina A y de una proteína lineal, no conocida, que la han llamado actina. DUBUSSON cree que la imbibición en la contrac-

YA tenemos estudiado la estructura y composición de la fibrilla muscular y con estos elementos vamos a resumir ahora cómo se verifica la bioquímica de la contracción muscular (figura 10).

Al llegar el impulso motor por el nervio al músculo, se libera acetil-colina y el músculo se contrae por las siguientes razones:

El simplexo citado se rompe, y al ocurrir esto

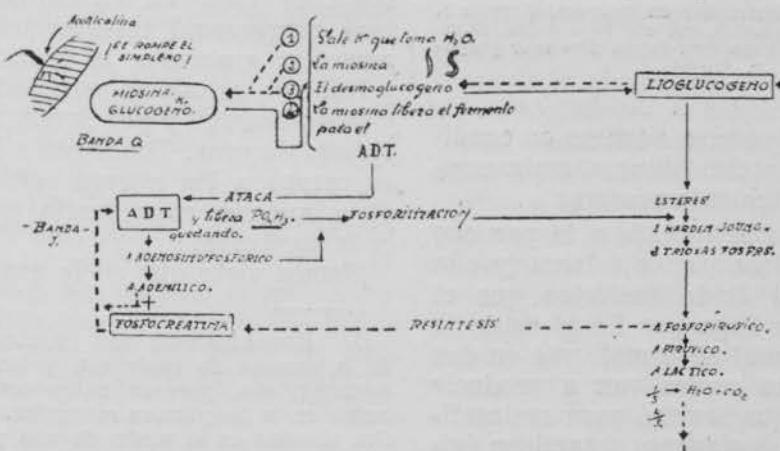


Fig. 10.—Esquema original resumido sobre la contracción muscular en su bioquímica. Las rayas en negro es la marcha de la primera fase o de actividad, y las de raya interrumpida (camino de vuelta del esquema) indican la marcha de la segunda fase, de restitución, para la recuperación de todos los elementos que se habían desintegrado.

ción muscular es uno de los principales factores; sin embargo, todavía no tenemos descubierto el secreto de la verdadera explicación físico-química de la contracción, y el mismo NEEDHAM dice que es debido a una contracción de cadenas proteicas, pero que la conexión entre los dos fenómenos es todavía oscura.

Además de la miosina, la banda Q presenta glucógeno, el cual se encuentra en dos formas: desmoglucógeno (que sería el funcional) y lioglucógeno (o de reserva); también se encuentra potasio, que está fijado a la miosina, y el fermento anteriormente citado para el A. D. T.

veamos qué sucede con cada uno de los elementos de este simplexo:

1) Sale el potasio, el cual toma moléculas de agua y con ello hace disminuir en cierta medida el volumen muscular.

2) La miosina de molécula, filamentosa y alargada, se torna en espiral.

3) El desmoglucógeno (que es precisamente glucógeno del simplexo) pasa todo él al lioglucógeno, el cual queda libre para, en fases sucesivas (de las que luego hablaremos), llegue a ácido láctico.

4) El fermento del A. D. T. ataca inmedia-

tamente a dicho cuerpo de la banda J, el cual, al escindirse, libera fósforo y produce energía.

Estos fenómenos constituyen la primera fase de la contracción muscular, que es la denominada *fase de contracción o actividad*, y en la cual el músculo ya se ha contraído (hasta hace unos años se creía que la contracción era por fenómenos que hoy se consideran como de la segunda fase). En esta primera fase es en la que se origina asimismo la corriente de acción del músculo, que parece ser debida a la aparición de iones K libres, haciendo la zona citada negativa con respecto a las que no han sido aún excitadas.

A continuación ocurre la *segunda fase*, llamada de *restitución o recuperación*, y en ella

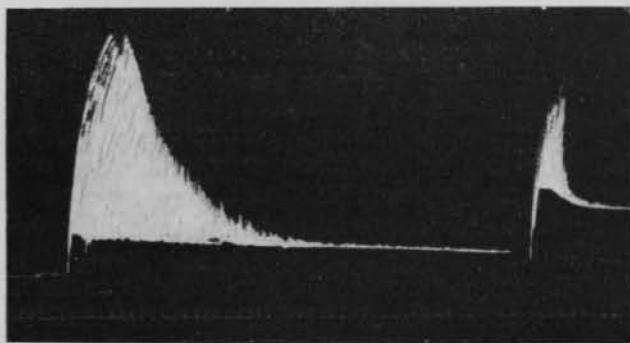


Fig. 11.—Curva de fatiga en gastronecmio de rana normal y en rana adrenopriva, observándose en esta última la gran disminución de la curva. Rana normal: peso, 39.400 gr.; número de choques, 112; interruptor en primera. Carrete 8. Rana extirpada, análogas condiciones, con peso de 41.700 gr. (Departamento de Fisiología del Dr. ROMO. Profesor preparador, Dr. ORTEGA).

el músculo tiene que volver a situarse en condiciones normales para poder volver a contraerse. Ello lo realiza de la siguiente manera:

1) El lioglucógeno se escinde a la par que se esterifica, formándose varios ésteres, y ello lo realiza gracias al ácido fosfórico que el A. D. T. le va dando; llega por fin al ester de Harden y Young, el cual se transforma en dos triosas fosforadas las cuales van a producir ácido fosfopirúvico (que servirá para resintetizar la fosfocreatina o fosfágeno) y también ácido pirúvico, el cual, por reducción, pasa a ácido láctico; de este ácido láctico 1/5 se oxida produciendo H_2O y CO_2 , y calor y los 4/5 restantes sirven para resintetizar el lioglucógeno.

2) El A. D. T., ya hemos dicho que al escindirse da ácido fosfórico al glucógeno; queda primero ácido adenosindofosfórico y posteriormente ácido adenílico.

El A. D. T. se resintetiza merced a la fosfocreatina que se une al adenílico dejando creatina libre.

3) La fosfocreatina ya hemos visto que sirve para la resíntesis del A. D. T. y ella a su vez se resintetiza (hay que tener en cuenta que en esta segunda fase de la contracción deben de quedar todos los cuerpos en condiciones como antes de contraerse) gracias al ácido fosfopi-

rúvico, que como hemos visto antes se produce en la demolición del lioglucógeno.

Ya tenemos los principales elementos resintetizados, y lo que ahora ocurre como hecho final es que al resintetizarse el lioglucógeno coge el potasio que estaba libre, lo fija a la miosina, pasa el lioglucógeno a desmoglucógeno, y de esta manera se vuelve a formar íntegro el simplice, y ya está otra vez en condiciones de poder ser excitado y contraer el músculo con nueva repetición de las fases expuestas. Como podemos ver, realmente el músculo funciona a la manera de un acumulador que se descargaría durante la fase de actividad y volvería a cargarse por las reacciones químicas que se producen en la segunda fase o de recuperación (1).

Papel de las suprarrenales en estos fenómenos.—Que las suprarrenales intervienen en estos procesos es un hecho innegable (fig. 11), pero el exacto y concreto papel de las mismas no está suficientemente aclarado. LANG y STUBER, en 1936, supusieron haber aislado una hormona que intervendría retrasando la fatiga muscular de las ranas adrenoprivas, y cuyo principio "activo muscular", como ellos lo llamaban, podría identificarse como un éster de ácido graso; vieron, asimismo, que dichos compuestos tenían la misma acción que cuando lo verificaban con ésteres grasos sintéticos, y afirmaban que su acción era favoreciendo la síntesis del fosfágeno en el músculo. También estuvo en aquellos años (1922) en boga el hecho de que la corteza suprarrenal intervendría sobre la fatiga muscular gracias a la fracción B de Schmitz y Kuhnau, asimismo estudiada por WACHHOLDER y MORGENSTERN y por STIPPICH sobre el corazón aislado de rana. Todos estos hechos han cedido su campo a los nuevos estudios de VERZAR y otros autores cuya teoría en líneas generales es la siguiente:

Hemos visto que en la contracción muscular

(1) Recientemente los estudios de SZENT-GYORGYI, de la escuela de Budapest, y los de STRAUB, BAILEY, ASTBURY, etc., parecen haber conseguido nuevos adelantos en la bioquímica muscular. Al parecer, la primitiva miosina es la unión de una proteína que se sigue llamando miosina y otra llamada actina, que se une formando el complejo "acto-miosina", de naturaleza contráctil. Existiría una actomiosina F y otra G, según fuera de forma fibrosa o globular la actina, propiedades unidas al estado de función, siendo sólo contráctil la F.

La contracción muscular no sería más que un fenómeno de sineresis coloidal que, como la miosina y la actina, aunque estén unidas, tienen distinto grado de encogimiento o retracción por el cambio coloidal; al hacerlo a la vez, la retracción es mucho mayor y se produciría la contracción. Es un hecho parecido a como si teniendo dos tubos de distinta materia de caucho, estirados, al soltarlos se retorcieran y encogieran más que si estuvieran separados.

Estudios de interés también se están llevando a efecto sobre la actividad enzimática de la actomiosina, y parece ser hoy día que la miosina sólo sería capaz de descomponer el A. D. T. en su primer fosfato, pero las etapas sucesivas de liberación de fosfórico sería debido a una proteína ácida estable que KALCKAR llama miosinasa y BANGA denomina proteína II, que actuaría por tanto complementando a la miosina.

el glucógeno sufre una serie de repetidas esterificaciones con el ácido fosfórico, y este hecho es lo que se denomina *fosforilización* o *fosforolisis*; pues bien, sobre esta fosforilización es sobre la que intervendría la corteza suprarrenal, facilitando por tanto la descomposición y resíntesis del glucógeno y gracias a ello la reconstrucción del simplexo "miosina-glucógeno-potasio". En los animales adrenoprivos, durante la contracción muscular, apenas se libera potasio y los músculos se encuentran considerablemente empobrecidos en glucógeno. Como afirma VERZAR, la acción de la D. O. C. A. es por formar parte de los sistemas de fermentos que intervienen en los procesos de fosforilización. En anterior trabajo nuestro resaltamos el papel de la corteza sobre este hecho, haciéndolos responsables de las alteraciones que del metabolismo hidro-carbonado existen en la insuficiencia suprarrenal.

A nuestro modo de ver, no debemos de olvidar que si se ha demostrado hoy día el importante papel del potasio en la contracción muscular, en la insuficiencia suprarrenal se encuentra este elemento notablemente perturbado en su fisiologismo con la hiperpotasemia ya conocida. Si esta hiperpotasemia puede influir sobre la fatiga muscular, o sencillamente es un hecho independiente y hasta secundario a ella, no podemos afirmarlo; queda solamente expuesto nuestro modesto modo de ver de que el potasio debe ser tenido en cuenta en los estudios que sobre la fatiga muscular y corteza suprarrenal se realicen.

Si tanto por la inhibición de la fosforilización como por el papel del potasio creemos que la corteza suprarrenal interviene en la fatiga muscular, análoga patogenia tenemos que considerar al hablar de la fatiga muscular en las enfermedades infecciosas, puesto que ya hemos demostrado que la fatiga muscular en ellas es de causa hipocortical. En trabajo nuestro pendiente de publicación hemos encontrado tanto en un centenar de tuberculosos como en casi otro tanto de infecciones agudas un aumento de la potasemia.

TRATAMIENTO DE LA FATIGA MUSCULAR EN LOS INFECCIOSOS.

Este último capítulo, más que de índole teórica consiste simplemente en la aplicación práctica del presente trabajo. Ante todo enfermo infeccioso, máxime si es agudo y grave, y sobre todo si cursa con fuerte cansancio muscular, debemos tener en cuenta el siguiente tratamiento:

1. Tratamiento general de la enfermedad infecciosa con cuidados higiénico-dietéticos, tónicos cardíacos y periféricos, etc.
2. Tratamiento etiológico, o por lo menos específico de la enfermedad, si lo tiene (sueños, sulfamidas, penicilina, etc.).

3. Administración por vía parenteral de preparados de extracto suprarrenal, y lo que es mucho mejor, de hormona sintética, que en España sólo disponemos de la D. O. C. A. (acetato de desoxicorticosterona), en dosis de 10 mgs. diarios durante los primeros días y luego en días alternos.

Muy útil sería la inyección de 50 mgs. de D. O. C. A. en ampolla cristalífera (como en Suiza se fabrica), pues con ello nos sobraría para mantener todo el curso de cualquier infección, ya que en dicha suspensión cristalífera inyectada sólo se absorben aproximadamente por el organismo unos dos miligramos diarios. Por el contrario, juzgamos para estos casos de fatiga muscular de menor utilidad la inyección por vía endovenosa de D. O. C. A. hidrosoluble, ya que su efecto es muy potente, pero muy fugaz.

4. Administración de ácido ascórbico las tres primeras inyecciones de 500 mgs.; pero posteriormente es suficiente la dosis de 100 mgr. diarios e inclusive en la convalecencia en días alternos. La razón de dar vitamina C a estos enfermos, por lo que respecta a su fatiga muscular, es en parte por los estudios ya citados en el texto y en parte por nuestras propias investigaciones sobre la curva de fatiga, como ya hemos visto.

RESUMEN.

Se estudia la fatiga muscular en los enfermos infecciosos, haciendo un estudio general sobre las características fisiopatológicas y clínicas de la misma, así como sus posibles factores patogénicos. A continuación se estudia la fatiga muscular en 10 enfermos infecciosos agudos y 17 tuberculosos por medio de la ergografía, a la vez que se considera la posible patogenia de la pronta fatiga en estos enfermos; se demuestra que es ocasionada por una insuficiencia suprarrenal por el beneficioso resultado de la D. O. C. A. sobre el ergograma (la vitamina C refuerza asimismo la acción) y además se exponen resultados de creatina y creatinina en orina de infecciones agudas con hallazgos similares a los de la insuficiencia suprarrenal.

Se hace un estudio resumido de las nuevas ideas sobre la contracción muscular merced al simplexo miosina-glucógeno-potasio y el papel que las suprarrenales juegan sobre la fosforolisis y sobre el potasio. Se termina con la indicación terapéutica de estos casos.

BIBLIOGRAFIA

1. V. ARDENNE y H. H. WEBER.—Kolloid-Zeitschr., 97, 322, 1941.
2. ASTBURY, W. T.—Proc. Roy. Soc. London, B., 1946.
3. BAILEY, K.—Nature, 157, 368, 1946.
4. BANGA.—Estudios enzimáticos, en Estudios del Instituto de Química Médica de la Universidad de Szeged, vol. III, 1943. Cit. SZENT-GYORGYI.
5. BERNAHARDT—Med. Klin., 45, 1063, 1942.
6. BLAZZÓ.—Klin. Wschr., 5, 95, 1942.
7. CHOREMIS, K., PAPACHRISTOU, E. y KORKOS, J.—Schweiz. Med. Wschr., 18, 580, 1941.
8. DUBUISON.—Arch. Internat. Physiol., 53, 29, 1943.
9. DIECHKHOFF.—Z. Exp. Med., 105, 607, 622, 640, 1939.

10. FERNÁNDEZ CRUZ, A.—Enfermedades Musculares. Saeta. Madrid, 1942.
11. GUARNOSCHELI y REGIO.—Arch. Farmacologie Sper., 65, 105, 1938.
12. KALCKAR, H. M.—J. Biol. Chem., 153, 355, 1944.
13. KLOOT.—Klin. Wschr., 1936.
14. KONRAD LANG y BERNHARD STUBER.—Bioch. Zeit., 284, 3, 4, 256, 1936.
15. LEÓN CASTRO.—Rev. Clin. Esp., 6, 3, 1942.
16. MUNRO, WESTWSTER y ROSS.—Edinburgh Med. J., 49, 8, 1942.
17. NEEDHAM.—Nature, 147, 766, 1941.
18. NOLLI y PALAZZOLI.—Rivista di Pat. e Clin. della Tuberc., 80, 16 junio 1942.
19. PARNAS, J. K.—Der Mechanismus der Glykogelosyse in Muskel. Erg. Enzymt., 6, 57, 1937.
20. PFANNSTIEL.—Luftl. Med. Abh., 2, 240, 1938.
21. ROMERO, E.—Paracelso. Barcelona, 1, 2, 3, 4, 1948.
22. ROMERO, E.—La Medicina Colonial, 1949.
23. ROMERO, E.—La permeabilidad del capilar como factor condicionador en la evolución de las enfermedades infecciosas. Tip. Cuesta, Valladolid, 1943.
24. ROMERO, E.—La Med. Colonial, Nov.-Dic., 1945.
25. ROMERO, E.—Medicina, 1949.
26. ROMO, E.—Clinica, 1944.
27. SEBASTIÁN, M.—Tesis doctoral. Imp. Castellana. Valladolid, 1933.
28. SCHMITZ y KUHNNAU.—Bioch. Zeitschr., 259, 301, 1933.
29. STAUB.—Klin. Wschr., 73, 1942.
30. STENGERS, K.—Z. Kinderheilkunde, 61, 31, 1939.
31. STIPPICH.—Zeitschf. f. Biol., 96, 522, 1935.
32. SZENT-GYORGYI, A.—Chemistry of Muscular Contraction. Acad. Pres. Publ. Nueva York, 1947.
33. SZENT.—Enzymologia, 9, 117, 1940.
34. SZENT.—Estudios del Instituto de Química Médica de la Universidad de Szeged, vol. I, 1942.
35. THADDEA, S.—La insuficiencia suprarrenal y sus formas clínicas. Espasa-Calpe, Barcelona, 1943.
36. STRAUB, F. B.—Cit. SZENT-GYORGYI. Est. Universidad Szeged, vol. II.
37. VELASCO, R., PETRASOVITS, A. y ARGUELLO.—Rev. Clin. Esp., 2, 2, 1943.
38. VERZAR.—Theorie der Muskelkontraktion. B. Schwabe. Basilea, 1943.
39. VERZAR.—Die funktion der Nebennieren. Benno Schwabe, 1939.
40. VERZAR.—Vitamine und Hormone, 1, 85, 1941.
41. VERZAR.—Schweiz. Med. Wschr., 74, 450, 1944.
42. VERZAR.—Nature, 145, 823, 1940.
43. VERZAR.—Helv. Chim. Acta, 23, 1087, 1940.
44. VERZAR.—Helv. Chim. Acta, 24, 272, 1941.
45. VERZAR.—Arch. Intern. Pharmacodin., 45, 341, 1941.
46. WALHOLDER y PODESTA.—Pflüg. Arch., 238, 615, 1937.
47. WALHOLDER y PODESTA.—Hoppe-Seylers Z., 233, 181, 1935.
48. WALHOLDER y MORGENSTERN.—Pflüg. Arch., 232, 444, 1933.
49. WILLSTATTER, R. y ROHDEWOLD, M.—Zeits. Phisiol. Chem., 225, 103, 1924.
50. WILLSTATTER, R.—Zeits. Phisiol. Chem., 247, 115, 1937.
51. WILLSTATTER, R.—Enzymologia, 8, 1, 1940.

SUMMARY

Muscular fatigue in patients with infectious diseases is studied, the physiopathological and clinical characteristics are examined and the possible pathogenic factors are considered. Muscular fatigue is next studied in 10 infectious patients and in 17 tuberculous patients using ergography. The possible pathogeny of fatigue in these patients is considered. It is demonstrated that it is due to an insufficiency of the adrenal cortex since DOCA has a favourable effect on the ergogram (vitamin C strengthens this effect). The results of creatine and creatinine in urine in infectious disease are also reported, with findings similar to those of adrenal cortex insufficiency.

A brief study is made of the new ideas on muscular contraction through the myosin-glycogen-potassium complex and of the part pla-

yed by the adrenal cortex on phosphorolysis and potassium. Lastly, the therapeutical indications are mentioned.

ZUSAMMENFASSUNG

Man untersuchte die Ermüdung bei Kranken mit Infektionskrankheiten, wobei ein allgemeines Studium über die physiopathologischen und klinischen Eigenheiten der Muskelermüdung, sowie über die etwaigen pathogenetischen Faktoren derselben gemacht wurde. Die Serie umfasste 10 Patienten mit akuten Infektionskrankheiten und 17 mit Tuberkulose; die Untersuchung erfolgte mit Hilfe der Ergographie, anschliessend erfolgt eine Darstellung der etwaigen Pathogenese der schnellen Ermüdbarkeit dieser Kranken. Man zeigt, dass dieselbe durch eine Nebenniereninsuffizienz hervorgerufen wird, wie aus der günstigen Wirkung der DOCA auf das Ergogramm zu ersehen ist (Vitamin C hat dieselbe Wirkung). Außerdem zeigt man die Ergebnisse von Creatin-und-Creatininuntersuchungen im Urin während akuter Infektionskrankheiten. Die Resultate sind ähnlich wie die, welche man bei Nebenniereninsuffizienz findet.

Kurz angeschlossen werden neue Ideen über die Muskelkontraktion auf Grund des Komplexes: Myosin-Glykogen-Kalium und über die Rolle der Nebennieren auf die Phosphorolyse und das Kalium. Zum Schluss erfolgt die therapeutische Indikation solcher Fälle.

RÉSUMÉ

On étudie la fatigue musculaire des malades infectieux faisant une étude générale sur les caractéristiques physiopathologiques et cliniques de la même, ainsi que ses possibles facteurs pathogéniques. A la suite, on étudie la fatigue musculaire chez 10 malades infectieux aigus et 17 tuberculeux, au moyen de l'ergographie à la fois que l'on considère la possible pathogénie de la prompte fatigue chez ces malades: on démontre qu'elle est provoquée par une insuffisance surrénale par le résultat bienfaisant de la DOCA sur l'ergogramme (la vitamine C renforce de même l'action); en outre, on expose des résultats de créatine et de créatinine dans l'urine d'infections aigües, avec des découvertes semblables à celles de l'insuffisance surrenale.

On fait une étude résumée des nouvelles idées sur la contraction musculaire grâce au complexe myosine-glucogène-potassium et le rôle joué par les surrénales sur la phosphorolysis et sur le potassium. On termine avec l'indication thérapeutique de ces cas.