

LA TRANSMISION NEUROMUSCULAR NORMAL Y
PATOLOGICA DESDE EL PUNTO DE
VISTA CIBERNETICO*

Dr. JOSÉ NEGRETE MARTÍNEZ

UNA manifestación ostensible de la existencia de una transmisión energética del nervio al músculo es la falla de esta transmisión. El fenómeno se puede poner en evidencia registrando la contracción de una sola fibra muscular estimulada repetidamente por su nervio motor a una frecuencia conveniente o bien, registrando la contracción del músculo total en las mismas condiciones. En el primer caso la fibra, después de desarrollar una contracción tetánica sostenida, deja de contraerse y en el segundo caso, se produce una contracción tetánica poco sostenida, resultado de la salida sucesiva de fibras activas por el proceso de fatiga de transmisión neuromuscular en cada una de ellas³. Esta última situación experimental es la que hemos escogido para valorar el estado de normalidad de la función que nos ocupa.

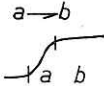
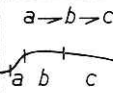
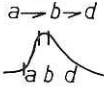
La exposición que sigue se ha dividido en tres partes: la primera, es una introducción necesaria al tema; la segunda, aborda el tema desde el punto de vista experimental en animales y, la tercera, trata de la aplicación clínica de los resultados de la segunda.

LA DINÁMICA DEL ÓRGANO NEUROMUSCULAR

El estudio del músculo y su innervación considerados como un solo órgano, como el conjunto de tejidos que realizan la función efectora correspondiente, reviste un particular interés para el estudioso de la fisiología y patología de la transmisión neuromuscular, pues es el punto de partida necesario para un razonable planteo cuantitativo de las condiciones de normalidad de esta función en el hombre.

* Trabajo de ingreso leído por su autor en la sesión del 13 de noviembre de 1963.

El órgano neuromuscular, en esta parte, se consideró aislado del organismo y contrayéndose isométricamente por estimulación eléctrica del nervio motor. La dinámica del mismo se analizó desde un punto de vista cibernético utilizando el lenguaje de las transformaciones.

TRANSFORMACION.	PULSO	E S T A D O S	EQUIVALENTE MECANICO.	FRECUENCIAS.
a	1	$F_1 = f_{50}^1 + f_{50}^2 + f_{30}^3 \dots + f_1^n$		$> 10/\text{seg}$
	2	$F_2 = f_{61}^1 + f_{70}^2 + f_{40}^3 \dots + f_2^n$		
	P	$F_P = f_{100}^1 + f_{100}^2 + f_{100}^3 \dots + f_{100}^n$		
b	P+1	$F_{P+1} = f_{100}^1 + f_{100}^2 + f_{100}^3 \dots + f_{100}^n$		$> 10/\text{seg}$
	P+2	$F_{P+2} = f_{100}^1 + f_{100}^2 + f_{100}^3 \dots + f_{100}^n$		
	q	$F_q = f_{100}^1 + f_{100}^2 + f_{100}^3 \dots + f_{100}^n$		
c	q	$F_q = f_{100}^1 + f_{100}^2 + f_{100}^3 \dots + f_{100}^n$		$> 10/\text{seg} < 20/\text{seg}$
	q+1	$F_{q+1} = f_{99}^1 + f_{100}^2 + f_{97}^3 \dots + f_{80}^n$		
	r	$F_r = f_2^1 + f_{20}^2 + f_1^3 \dots + f_{40}^n$		
d	q	$F_q = f_{100}^1 + f_{100}^2 + f_{100}^3 \dots + f_{100}^n$		$> 20/\text{seg}$
	q+1	$F_{q+1} = 0 + f_{100}^2 + 0 \dots + f_{100}^n$		
	q+	$F_{q+N} = 0 + 0 + 0 \dots + 0$		

N O T A C I O N

$$F_k (\text{pulso } n^\circ k) \quad K = 1, 2, 3 \dots N \quad f_j^i (\text{fibra denominada } i) \quad i = 1, 2, 3 \dots n$$

$$f_j (\% \text{ de tensión}) \quad 0 \leq j \leq 100$$

FIG. 1

El planteo de las transformaciones que se presentarán, parte de la base de que: a) La fuerza total ejercida por el músculo es igual a la suma de las fuerzas individuales por fibra. b) Una sola fibra muscular es capaz por si misma de generar, por estimulación repetida, una contracción tetánica⁴.

En la figura 1 se presentan las transformaciones que describen una contracción tetánica producida por estimulación del nervio motor a distintas frecuencias. En la parte inferior de la figura aparece una explicación sobre la nota-

ción utilizada: F subíndice K significa la fuerza total generada por el músculo durante el impulso número K. K puede tomar los valores 1,2,3, etc. hasta N. f supraíndice i, subíndice j representa el porcentaje de fuerza j desarrollado por la fibra i respecto a la máxima tensión que puede producir ella misma en las condiciones experimentales. El supraíndice i puede tomar los valores 1,2,3, etc. hasta n y el subíndice j un valor cualquiera entre 0 y 100. Es necesario advertir aquí que, para comodidad de exposición, el subíndice j, ha sido expresado, a manera de ejemplo, como números enteros.

La transformación (a) se presenta siempre en la fase inicial de la estimulación y representa una etapa que llamaremos el transitorio. La contribución por fibra muscular aumenta progresivamente tendiendo hacia su valor 100% (nótese en la figura, el aumento progresivo del subíndice j de las f minúsculas por columna). Esta etapa termina cuando todas las fibras contribuyen con el 100% de la tensión que pueden desarrollar en las condiciones de estimulación.

A la derecha de la transformación (a) se representó su equivalente mecánico, como una gráfica ascendente de tensión respecto al tiempo. El fenómeno se presenta a cualquier frecuencia por encima de las llamadas frecuencias que producen contracciones tetánicas completas (frecuencias superiores a 10 por segundo).

En (b), los pulsos sucesivos originan tensiones iguales. A esta etapa la hemos llamado fase estable y a la transformación que la representa: transformación idéntica. El equivalente mecánico de la transformación es una meseta de tensión como puede observarse en la figura. Este fenómeno, como el anterior, se presenta a frecuencias superiores de 10 por segundo aún cuando degenera rápidamente a medida que se aumenta la frecuencia: a frecuencias altas es tan breve su duración que se puede considerar prácticamente nulo.

El destino de una contracción tetánica varía después de (b) dependiendo de si se emplean frecuencias de estimulación por debajo o por encima de 20 estímulos por segundo. En el primer caso, se sucede la transformación (c) en la que cada fibra va contribuyendo al total con un porcentaje cada vez menor hasta que su valor tensional es, para fines prácticos, nulo (esta descripción corresponde a lo que se conoce como fatiga de contracción.¹ En el segundo caso se sucede la transformación (d), en la que cada fibra contribuye a la tensión total con el 100% y súbitamente deja de contribuir en un momento dado (esta descripción corresponde a la fatiga de transmisión neuromuscular).

La dinámica del órgano neuromuscular se puede representar en un esquema de cajas negras, a la manera de la Ingeniería de Control; las cajas negras representarán transductores, entendiendo por transductor una máquina que transforma un tipo de energía de entrada en otro de salida. En particular, los transductores aquí tratados pertenecen a la clase de los activos de energía limitada o sea, aquellos que tienen energía pero limitada por las condiciones de trabajo.

En la figura 2 se ha representado un esquema consistente con las transformaciones anteriormente descritas: por A, encerrada en un cuadrado, representamos un transductor que transforma la señal eléctrica del nervio en liberación del mediador químico de la transmisión neuromuscular, la acetilcolina; las llaves que siguen a estos transductores, representan una condición umbral que liga a los transductores con los siguientes en serie; por Q, encerrada en un cuadrado, se representó un transductor que transforma la energía de la combinación acetilcolina-receptor, en energía química para la contracción y por M circunscrita por un círculo se representó el transductor que transforma la energía antes citada en fuerza. El cuadrado vacío que sigue a M y la flecha que sale de él representan una fracción de la energía de salida de M retroalimentado a M,

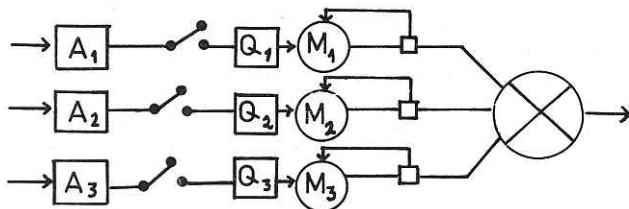


FIG. 2

negativamente. Finalmente, X circunscrita por un círculo es un sumador de fuerzas.

El transitorio, se explica por el funcionamiento de M y su retroalimentación; la fase llamada estable, por el funcionamiento de M sin retroalimentación negativa; la fatiga de contracción, por agotamiento de la energía en el transductor Q y la fatiga de transmisión por agotamiento de la energía del transductor A.

Resumiendo lo hasta aquí expresado podemos decir que: La tensión máxima desarrollada por una fibra estimulada repetidamente es una transformación analógica del intervalo entre 2 pulsos y por consiguiente de la frecuencia de estimulación; sin embargo, hay que aclarar que en el músculo accionado por el sistema nervioso central es necesario considerar otra transducción, también analógica, pero del tipo desfase-tensión. En este trabajo se evitó la intervención de esta segunda transducción, considerando que la contracción muscular se produce, en todas las fibras, aproximadamente al mismo tiempo cuando estimulamos eléctricamente el tronco nervioso motor.

Puesto que el parámetro variable de entrada es la frecuencia (en la situación experimental elegida) y en virtud de que no hay descripciones cuantitativas de la función de salida del órgano neuromuscular, se ha propuesto una serie de transformaciones que describen dicha salida.

Congruente con las transformaciones, los fenómenos conocidos como fatiga de contracción, fatiga de transmisión y período de ascenso inicial de una contracción tetánica, requieren la consideración de por lo menos tres transductores internos en serie, por fibra: uno de ellos posee un sistema de retroalimentación que modifica su actividad en función de la frecuencia y los otros dos disponen de un flujo de energía limitado por la actividad.

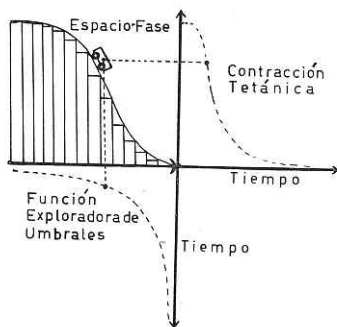


FIG. 3

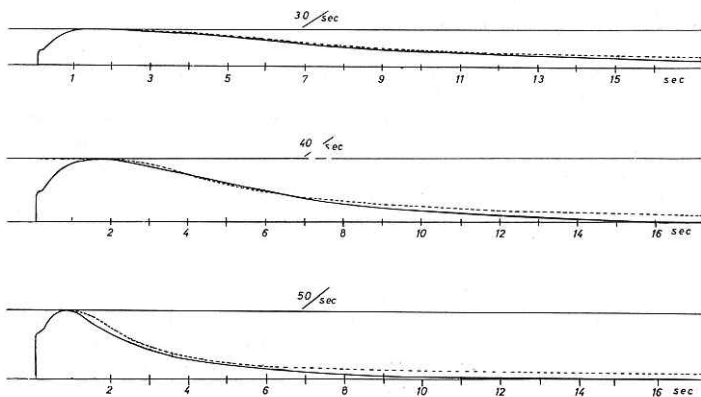


FIG. 4

DESCRIPCION MATEMÁTICA DE LA FATIGA DE TRANSMISIÓN
NEUROMUSCULAR EN ANIMALES

Si queremos, como es el propósito del trabajo en esta parte, determinar las condiciones de normalidad de la transmisión neuromuscular, necesitamos explorarla utilizando un fenómeno en el que puedan entrar en juego todos los parámetros de la fenomenología analítica conocida de la transmisión neuromuscular. Nosotros hemos escogido el fenómeno fatiga de transmisión ya que cumple con el requisito mencionado y además, según se verá posteriormente, es fácilmente explorable en el hombre.

La tarea de establecer las ecuaciones que describen las contracciones tetánicas, durante la fatiga de transmisión neuromuscular, solamente puede lograrse si separamos de los datos experimentales al transitorio, que es un fenómeno no relacionado con el problema que nos ocupa.

En esta parte del trabajo trataremos con las porciones descendentes de las contracciones tetánicas isométricas, producidas a las llamadas frecuencias fatigantes de la transmisión neuromuscular.

Si la descripción matemática ha de tener significación funcional, debemos de restringirla a postulados tomados de la fenomenología analítica y no basarnos en alguna teoría relativa al mecanismo responsable del fenómeno a nivel molecular, ya que estas teorías son por el momento todavía objeto de discusión.

A base de ciertos postulados² el sistema completo puede considerarse como un espacio-fase⁵ bidimensional de coordenadas tensión y umbral, ambas función del tiempo, cuya trayectoria está limitada a la de un histograma normal acumulativo (tensión vs. umbrales). El espacio-fase en cuestión se podría ver en la figura 3 como el del movimiento de un vehículo en la trayectoria fija del histograma representado. La ley del movimiento de la sombra del vehículo, proyectada sobre el eje de las equis, sería una función exploradora de umbrales y además la ley generadora del movimiento. La proyección de la sombra del vehículo sobre el eje de las yes generaría la curva de mantenimiento tensional de la contracción tetánica durante la fatiga de transmisión.

Con base en el espacio-fase propuesto, está claro que será suficiente conocer la función exploradora de umbrales para dar una ecuación que describa los datos experimentales. Desgraciadamente no se conoce esta función por lo que en esta parte del trabajo se ha optado por encontrar, a partir de los datos experimentales, la mencionada función y describirla matemáticamente.

Antes de proceder con los resultados es necesario señalar que la función exploradora de umbrales debe ser una función promedio, ya que cada fibra debe tener su propia función y la función experimentalmente encontrada debe ser el promedio de las funciones individuales.

Brevemente, la parte experimental se puede resumir como sigue: Se regis-

tró la tensión isométrica producida por las contracciones de un músculo sartorio de rana. La tensión desarrollada se midió con la ayuda de un transductor electromecánico conectado a un polígrafo, lo que permitía el registro temporal de las tensiones desarrolladas. La contracción muscular se producía por esti-

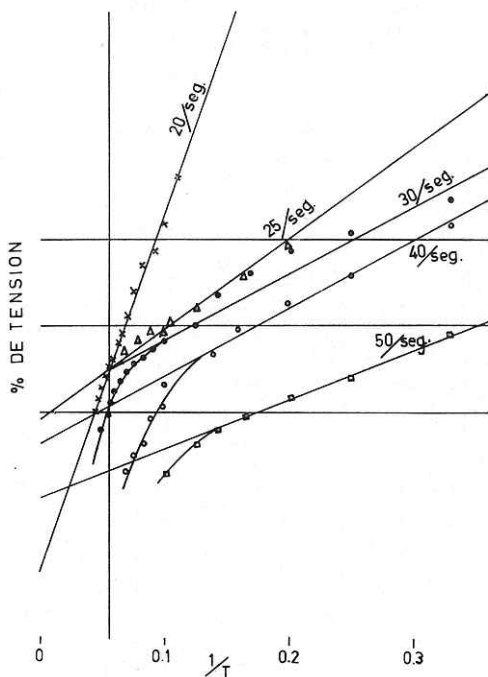


FIG. 5

mulación ligeramente supramáxima del nervio motor, utilizando pulsos cuadrados de voltaje y duración conveniente y a frecuencias que variaron entre 20 y 60 por segundo.

Las contracciones tetánicas obtenidas con cada salva de estímulos, se pueden ver en la figura 4. Una vez que las contracciones alcanzaban su máximo, el mantenimiento tensional dependió de la frecuencia de estimulación empleada,

siendo más duradero a bajas frecuencias y menos sostenido a altas frecuencias. Las tensiones se midieron cuidadosamente a intervalos convenientes y se tabu-

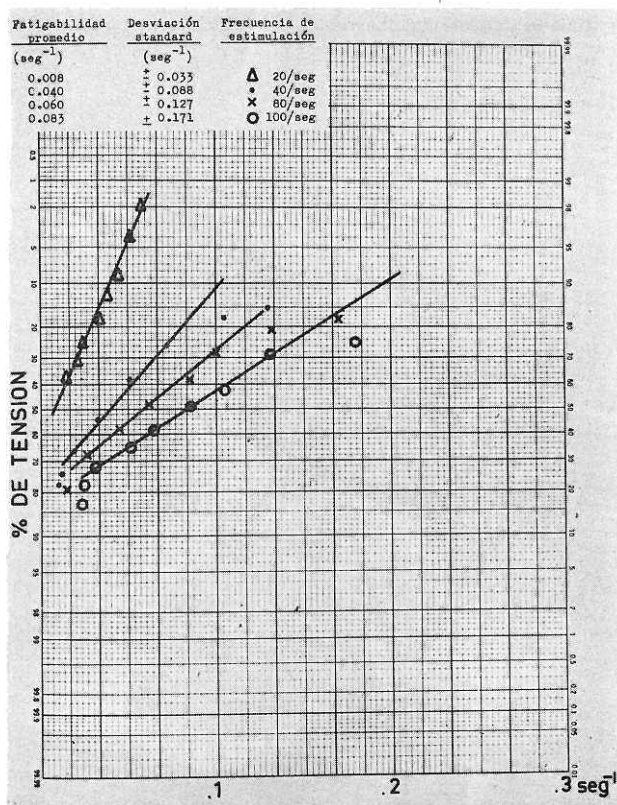


FIG. 6

laron como porcentajes de la tensión máxima alcanzada en cada contracción tetánica, contra el tiempo.

Graficando estas medidas en papel probabilístico contra el recíproco de los

tiempos, se puede ver que a bajas frecuencias, las funciones buscadas pueden describirse como hipérbolas (figura 5). La gráfica es, al mismo tiempo, una función estadística que puede expresarse, si se quiere, mediante una ecuación. La bondad de la correspondencia con los datos experimentales se observa en la figura 4.

DESCRIPCIÓN MATEMÁTICA DE LA FATIGA NEURO-MUSCULAR EN EL HOMBRE

El propósito de esta parte del trabajo fue la de comprobar si para el hombre es válida la descripción matemática encontrada para las curvas de fatiga de músculo de rana. De ser esto cierto, las ecuaciones que se presentan para

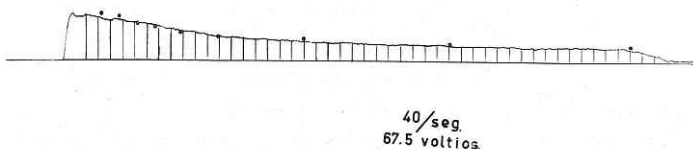


FIG. 7

un mismo individuo y para individuos diferentes permitirían utilizar a la función como una característica del estado de la transmisión neuromuscular.

Se estudió la tensión isométrica producida por el movimiento del primer metacarpiano de la mano derecha durante la estimulación del punto motor del oponente del pulgar. Se utilizó un transductor isométrico de tensión, acoplado al dedo pulgar mediante un alambre de acero de un metro de longitud. Este arreglo permitía disminuir los componentes de tensión, de dirección diferente a la escogida (dirección transductor-dedo). Los valores de tensión obtenidos fueron cuidadosamente calculados de un registro poligráfico, corregido para la pequeña no linealidad del sistema.

La familia de curvas obtenidas de un individuo, se presentan en la figura 6. En ella puede verse que a pesar de las variaciones de tensión, que necesariamente se introducen como un artefacto de registro de la contracción debida a la complejidad mecánica del sistema, la tensión desarrollada en la parte inicial de la curva, después de su transformación en unidades probit, es satisfactoriamente lineal hasta un 30% de tensión.

La manera como las curvas interpoladas se correlacionan con el registro isométrico de la contracción muscular se puede ver en la figura 7.

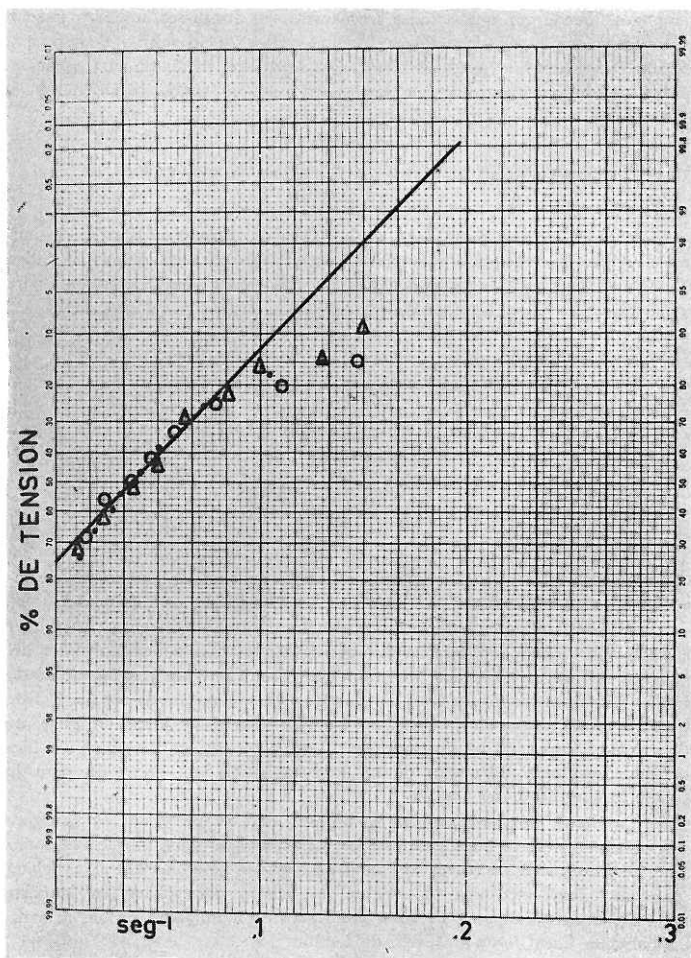


FIG. 8

Puesto que la fatigabilidad de las fibras de un músculo estaría definida por parámetros de fatigabilidad promedio y desviación standard, para cada frecuencia, escogimos arbitrariamente la frecuencia de 40 por segundo para explorar la variabilidad de la curva en un mismo individuo a una misma frecuencia y con idéntico voltaje a intervalos convenientes. La figura 8 muestra 3 registros, de un mismo individuo realizados con un intervalo de 30 minutos cada uno. Nótese la pequeña variabilidad de las curvas obtenidas.

Aún cuando los experimentos que hasta ahora tenemos no son estadísticamente suficientes para señalar límites de confianza de normalidad de los parámetros de las curvas, creemos que la estandarización es posible.

Actualmente nos ocupamos de reunir una mayor cantidad de curvas de individuos normales que, esperamos, servirán de control para una serie de observaciones que en individuos miasténicos también se está realizando paralelamente.

REFERENCIAS

1. Bourne, C. H.: *Structure and Function of Muscle*. Vol. II. Acad. Press, N. Y., London, 1960.
2. Negrete, J. y Yankelevich, G.: *A Model Simulating N-M Transmission Fatigue*. Biophysical Society Abstracts, 1963.
3. Rosenblueth, A.: *Transmission of Nerve Impulses at Neuroeffector Junctions and Peripheral Synapses*. John Wiley and Sons, Inc. New York, 1950.
4. Ramsey, R. W. y Street, S. F.: *Muscle Function as Studied in Single Muscle Fibres*. Biological Simposia, 3: 9-34, 1941.
5. Ashby, W. R.: *Design for a Brain*. Champan & Hall, London, 1954.

COMENTARIO AL TRABAJO "LA TRANSMISION
NEUROMUSCULAR NORMAL Y PATOLOGICA DES-
DE EL PUNTO DE VISTA CIBERNETICO".*

DR. EFRAIN PARDO CODINA

MUCHA de la información acerca del comportamiento de los sistemas naturales se ha obtenido produciendo análogos simplificados de los mismos. Ellos permiten estudiar una variable aislada del sistema o analizar su influencia mientras las otras permanecen constantes.

La aplicación de este procedimiento a los sistemas biológicos se ha enfrentado con la complejidad casi incalculable de los mismos, que solo se evita parcialmente cuando se utilizan tejidos aislados, células únicas o incluso sistemas enzimáticos purificados.

La introducción del concepto de cibernética y el lenguaje que se ha creado como instrumento de esta ciencia nueva, han abierto nuevos horizontes para la comprensión de la estructuras vivas, consideradas como mecanismos cuya actividad se regula según leyes que rigen la actividad de sistemas no biológicos.

Debemos felicitarnos, y agradecer al Doctor Negrete, que este nuevo lenguaje comience a ser parte de nuestra vida académica cotidiana. Me parece, sin embargo que al buscar nexos semánticos entre el problema general de regulación que le preocupa y el lenguaje ordinario de la fisiología y el de la medicina, ha analizado el proceso de la transmisión neuromuscular con mucho detalle, sacrificando un tanto el sentido más general de su estudio.

En atención a lo anterior, quisiera señalar que hay otros conjuntos estructurales en los organismos vivos que, de igual manera que el encargado de la transmisión neuromuscular, transforman, en ciertas condiciones, señales neuronales crecientes en fenómenos mecánicos cada vez más limitados.

En la gráfica que ahora paso, tomadas de experimentos hechos en nuestro laboratorio, se presenta un registro de membrana nictitante de gato reserpinizado estimulada durante intervalos de duración uniforme a frecuencias crecientes.

* Leído por su autor en la sesión ordinaria del 13 de noviembre de 1963.

El estímulo eléctrico de frecuencia variable, que se sabe es transmitido sin cambio por el nervio dentro de los límites del experimento, se ve sumado en la parte inferior de la gráfica aprovechando de la inercia de un galvanómetro de registro. Mientras que este estímulo crece, la respuesta de las membranas nictitantes, A y B, es menor pero sobre todo menos sostenida. La diferencia entre A y B, que se refiere a distintos grados de reserpización, no tiene que ver con la presente discusión.

Lo que aquí vemos es un sistema biológico comportándose en la misma forma que el utilizado por el Doctor Negrete para su análisis, salvo que el fenómeno es más notable por el tratamiento previo del animal. El análisis de la relación existente entre lo que entra al sistema y lo que sale de él, sin atender a lo que hay dentro, permite hacer inferencias importantes acerca de su comportamiento.

Cabe subrayar un hecho salido del esfuerzo del Doctor Negrete. Me refiero al que permite suponer que los elementos que constituyen la estructura estudiada varían entre sí en susceptibilidad a la limitación intrínsecamente regulada de responder a estímulos de frecuencias altas. Este hecho puede tener trascendencia en el estudio de las curvas de dosis respuestas, y en los fenómenos de tolerancia a las drogas, para señalar solo algunos de los sitios en donde la información nueva parece aplicable.

Es de desearse que este nuevo enfoque al estudio de los fenómenos biológicos siga fructificando en manos del compañero que ahora presenta su trabajo de ingreso a la Academia, y que el lenguaje en que los frutos han de expresarse vaya constituyendo cada vez más una parte más activa de nuestro léxico médico.