
EL MÚSCULO ESTRIADO ESQUELÉTICO Y SU RELACIÓN CON EL RIÑÓN



Autores:

***Paulero Matías, Rengel Tatiana, González-Hoyos Iván,
Trimarchi Hernán***

EL MÚSCULO ESTRIADO
ESQUELÉTICO Y SU RELACIÓN CON EL
RIÑÓN

Autores: Paulero Matías, Rengel Tatiana, González-Hoyos Iván,
Trimarchi Hernán

Servicio de Nefrología, Hospital Británico de Buenos Aires,
Argentina

ABSTRACT

La pérdida de fuerza y masa muscular se encuentra acentuada en los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC). La sarcopenia asociada es el resultado de una alteración en la homeostasis del músculo donde están involucrados distintos mecanismos como: alteraciones en la función de las células progenitoras, inflamación, acidosis metabólica, desnutrición, falta de actividad física, exceso de la angiotensina II, y factores de crecimiento (insulina/factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-I), la miostatina). Este déficit motor no solo impacta en la calidad del vida del paciente sino que también es un marcador en el pronóstico de vida de los pacientes con ERC.

ABSTRACT

Loss of strength and muscle mass is found in patients with chronic kidney disease (CKD). The associated sarcopenia is the result of an alteration in the muscle homeostasis where different mechanisms are involved such as alterations in the function of progenitor cells, inflammation, metabolic acidosis, malnutrition, lack of physical activity, excess of angiotensin II, and factors of growth (insulin / insulin-like growth factor-1 (IGF-1), myostatin). This motor deficit not only impacts the quality of life of the patient, but also a marker in the prognosis of life of patients with CKD.

RELACIÓN ENTRE EL MÚSCULO Y LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

El aumento de la supervivencia de la población ha llevado a un incremento en la prevalencia de las enfermedades crónicas, sobretodo la enfermedad renal crónica (ERC), cuya incidencia (entre otros factores de riesgo) se encuentra directamente relacionada con el envejecimiento de la población. Evidencia de ello es que los pacientes inician hemodiálisis entre los sesenta y setenta años de edad¹.

La pérdida de masa se denomina sarcopenia. La disminución de la masa muscular estriada esquelética lleva a una disminución de fuerza muscular es una situación fisiológica que acompaña al envejecimiento y a su vez se ve acentuada en los pacientes con ERC, sobre todo en aquellos en hemodiálisis. En los últimos años numerosos estudios demostraron que la atrofia y debilidad muscular son marcadores de aumento en la mortalidad en la ERC, resultante del catabolismo proteico en el que se encuentra el organismo ya sea por la uremia o por la diálisis. Esta situación estaría estrictamente relacionada con la inflamación y lo cual está definido por diversos marcadores como: albúmina, colesterol, masa muscular, índice de masa corporal (IMC) y dieta.

La sarcopenia asociada a la ERC es el resultado de una alteración del equilibrio entre los procesos catabólicos y anabólicos para controlar la homeostasis de músculo. En la homeostasis muscular están involucrados mecanismos: inmunológicos, alteraciones en la función de las células progenitoras, disfunción mitocondrial, inflamación, acidosis metabólica, desnutrición, falta de actividad física, exceso de la angiotensina II, y factores de crecimiento (insulina/factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF I), la miostatina), todos estos factores se alteran en grados variables en la ERC.

Particularmente los factores que llevan al catabolismo proteico en la ERC, sobre todo a nivel muscular son: a) la acidosis metabólica, la cual se propone que aumentaría la expresión de ARN mensajero de ubiquitina llevando así al aumento de la degradación de proteínas por el sistema ubiquitina proteosoma y disminuyendo la síntesis de proteínas²⁻³. B) La activación del receptor de insulina/IGF-1 tiene como resultado el aumento de la síntesis proteica a nivel muscular, esta vía parecería estar disminuida en la ERC, lo que contribuiría al balance negativo de la masa muscular⁴. C) La miostatina es una citoquina de la familia del factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) la cual es expresada por el tejido muscular y contribuiría a la atrofia muscular mediante la inhibición de la función y proliferación de la célula satélite muscular⁵. Se ha evidenciado los niveles séricos de miostatina no tendrían relación con la disminución del filtrado glomerular en un estudio prospectivo⁶.

En respuesta al estrés (es decir, lesión muscular, inflamación), los factores de regulación miogénica estimulan a las células madre de músculo (MuSCs) para diferenciarse en miotúbulos, y, finalmente, formar miofibras⁷.

Algunos trastornos funcionales han demostrado asociarse con la disminución o el retraso en la expresión de factores de regulación miogénica, que regulan la proliferación y diferenciación celular.

En estudios realizados en la ERC con nefrectomía en modelos animales se demostró disminución en la activación de las células madre musculares y los factores de regulación miogénica en comparación con el envejecimiento normal, tanto a nivel basal y en respuesta a la lesión⁸.

La testosterona es otro de los mediadores que podría influir en la formación y regeneración del músculo esquelético, ya que se ha demostrado que aumenta el número de células madre y estimula la síntesis de proteínas musculares⁹. El hipogonadismo es un fenómeno común en la ERC y puede ser exacerbado por otras comorbilidades como: la obesidad, diabetes mellitus e hipertensión arterial¹⁰.

Los niveles de testosterona en suero se han asociado con la masa y la fuerza muscular reducida en la ERC¹⁰⁻¹¹. Se necesitan estudios a largo plazo para establecer la relación riesgo-beneficio en relación al tratamiento con andrógenos¹².

Otros estudios recientes demuestran que la vitamina D también puede ser importante en el mantenimiento y regeneración del músculo esquelético. En pacientes tratados con 1,25 Vitamina D produjo un aumento en la miogénesis¹³, en la síntesis de proteínas y en el diámetro miotúbulos¹⁴ y por otro lado se observó una mejora en la fuerza muscular en pacientes en hemodiálisis¹⁵. Por el contrario, la deficiencia de vitamina D puede inducir la pérdida de masa muscular que actúa principalmente a través de la vía ubiquitina-proteasoma¹⁶.

El sistema renina-angiotensina (RAS) está sobrestimulado en la ERC¹⁷. La expresión aumentada de Ang II reduce la cantidad de células madre¹⁸ y la capacidad de regeneración muscular a través de la regulación de la caspasa-3 y las vías proteolíticas ubiquitina-proteasoma¹⁹⁻²⁰. Los efectos indirectos de la angiotensina II sobre la atrofia del músculo esquelético se producen a través de moléculas intermediarias como la interleuquina-6 que deterioran la señalización de insulina/IGF-1 y la disminución de la fosforilación de la quinasa Akt²¹.

En la ERC estadio V, los pacientes desarrollan resistencia a la insulina/IGF que modula el metabolismo de la proteico²².

La miostatina actúa como un regulador negativo sobre la masa del músculo esquelético a través de la estimulación de atrogenes (atrogena-1 y MuRF1) e inhibición de los genes miogénicos (es decir, MyoD, miogenina)²³. Los niveles de miostatina están elevados en enfermedades que demuestran desgaste del músculo esquelético, incluyendo, enfermedad hepática²⁴, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica²⁵, y en pacientes con ERC²⁶.

El músculo es la reserva corporal más grande de proteínas, tanto la masa como la atrofia muscular son marcadores de malnutrición e inflamación en los pacientes en diálisis. El tamaño muscular parece ser un predictor de la fuerza en pacientes en hemodiálisis, habiéndose evidenciado una peor función muscular en estos.

A través de lo expuesto se podría comprender cómo la progresión de la ERC impacta en la actividad

física y la calidad de vida de los pacientes con ERC en diálisis. La disminución del FG $<10\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^3$ disminuye la masa y la densidad muscular, 28mm^2 y $0.15\text{ mg}/\text{cm}^3$ respectivamente²⁷.

El término de sarcopenia se define como la disminución de la masa muscular por debajo de 2 desvíos estándar (DS) y la disminución de la fuerza muscular medida por un dinamómetro de agarre por debajo de 2 DS tomando como referencia población joven ($<30\text{kg}$ hombre y $<20\text{ kg}$ mujeres)³⁰. Se deben cumplir los 2 criterios para considerar que una persona tiene sarcopenia. La edad (>65 años), la hipoalbuminemia y el MICS (síndrome de malnutrición-inflamación) serían marcadores indirectos de sarcopenia.

Es así entonces como la sarcopenia (pérdida de masa muscular) y la dinapenia (pérdida de la fuerza muscular) pueden ocurrir simultáneamente en la ERC, aunque pueden producirse en forma asincrónica. La fuerza puede disminuir a un ritmo mayor que la masa muscular²⁸ y viceversa²⁹, siendo la interacción entre estos dos fenómenos importante para la contracción muscular.

Es importante destacar que si bien la disminución de la fuerza muscular suele estar relacionada con una disminución en los niveles de creatinina en los pacientes con ERC terminal cosa que no siempre se expresa con una disminución de la masa muscular³¹.

La creatinquinasa (CK) o creatinfosfoquinasa (CPK), representa una enzima mitocondrial que tiene la capacidad de fosforilar la creatina en creatinina fosfato como reserva de fosfatos de alta energía: la fosfocreatina aporta un fosfato al difosfato de adenosina (ADP) para generar el trifosfato de adenosina (ATP)³².

Varios estudios han asociado diversos biomarcadores con la masa muscular, entre ellos el de la excreción diaria de creatinina en orina (UCr)³³⁻³⁴. La UCr baja se asociaría con una mayor mortalidad en pacientes con nefropatía crónica³⁵⁻³⁶. Desafortunadamente una de las limitaciones para el uso UCr en la práctica clínica es que se requiere de una recolección adecuada de orina de 24 h.

Así, la evidencia de la disminución de masa muscular en pacientes con ERC en estadios avanzados mostraría la limitación en el uso de la creatininemia como marcadores de función renal ya que se estaría sobreestimando el filtrado glomerular en estos pacientes.

Es destacar que se ha demostrado que la disminución fuerza estaría relacionada con la mortalidad más que con la masa muscular³¹.

Por lo expuesto al ser la ERC una patología cada vez más prevalente y que genera un impacto importante en la morbimortalidad y en la calidad de vida, hace cada vez más importante la necesidad de utilizar herramientas que permitan objetivar la relación entre la masa muscular y su impacto en la calidad de vida de los pacientes en hemodiálisis³⁷.

Las pruebas que involucren la actividad física (como el test de la caminata de los 6 minutos, test de caminata de los 7 metros, test de caminata de 400 metros y fuerza de extensión de la rodilla determinado por dinamómetro) son sencillas, económicas y prácticas con el fin de valorar la capacidad física en los pacientes

que no tienen movilidad reducida²⁷. Estas pruebas también pueden ser complementadas con estudios que permitan objetivar la masa muscular y la densidad de la misma; como la densidad de la masa muscular de la pierna por tomografía; resonancia para medición de área muscular en muslo y grasa intraabdominal³⁸.

Roshanravan et al. Demostraron que una disminución de la velocidad de la marcha de 0,1 m/s está asociada con un 26% de mayor riesgo de mortalidad a más de 3 años⁴⁰. Esto es consistente con los datos en la población general que muestra aumento del riesgo de mortalidad con valores más bajos en las medidas de la función física (velocidad de la marcha)⁴¹.

En la ERC, el “desgaste proteico-energético” se ha propuesto para representar una combinación de un estado nutricional deficiente (bajos niveles séricos de albúmina o colesterol), disminución de la masa corporal (masa grasa baja media del brazo del músculo) uicauun mere de las en hemodialsis con una sociacion o pérdida de peso con la reducción de la ingesta de proteínas), sarcopenia y la reducción de la circunferencia media del brazo del músculo³⁹.

A su vez, los mecanismos involucrados en el desgaste proteico-energético pueden ser inducidos por procesos inflamatorios propios del paciente con ERC. De esta manera la pérdida de reservas, tanto de músculo como de grasa, y la inflamación presente se asocian a un aumento en el riesgo de muerte por causas cardiovasculares. Esto se debe al daño endotelial generado por la inflamación, lo que lleva a la aterogénesis y a la enfermedad cardiovascular. Se ha evidenciado un aumento en los marcadores de enfermedad cardiovascular, como son el Péptido Natriurético auricular y la Troponina T, en relación con un incremento de la inflamación en los pacientes en hemodiálisis⁴².

Conclusión

La ERC es un estadio que predispone a la inflamación lo que lleva a la interrupción en la homeostasis del músculo esquelético en la ERC, con aumento de catabolismo y anabolismo disminuido. Distintos factores y vías parecen estar implicadas en el desarrollo de la sarcopenia y la debilidad muscular. Los estudios para analizar la patogenia en modelos animales y enfermedad renal crónica y en los seres humanos son muy importantes para entender mejor este fenómeno y otras implicancias de la inflamación en la ERC.

La evaluación de la masa y fuerza muscular toman cada día más relevancia en el paciente con ERC ya que, como se ha evidenciado, impactan directamente en la calidad de vida y mortalidad del paciente. Existen numerosas pruebas disponibles en el mercado para la evaluación estática y dinámica de la masa muscular; lo cual apunta al abordaje interdisciplinario de las mismas.

La detección temprana de esta situación en los pacientes con ERC, sobre todo en aquellos en diálisis, y la intervención en los factores desencadenantes permitirá una mejor tolerancia de los pacientes al tratamiento y una disminución de las complicaciones asociadas a esta enfermedad en una población de extrema fragilidad; teniendo un impacto directo en la mortalidad, calidad de vida e indirectamente en los costos para los prestadores de los servicios de salud.

BIBLIOGRAFÍA:

1. US Renal Data System: USRDS 2012 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States, Bethesda, MD, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2012
2. Mitch WE, et al. Metabolic acidosis stimulates muscle protein degradation by activating the adenosine triphosphate-dependent pathway involving ubiquitin and proteasomes. *J Clin Invest* 1994; 93:2127–2133.
3. Isozaki U, Mitch WE, England BK, Price SR. Protein degradation and increased mRNAs encoding proteins of the ubiquitin-proteasome proteolytic pathway in BC3H1 myocytes require an interaction between glucocorticoids and acidification. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93:1967–1971
4. Thomas SS, Dong Y, Zhang L, Mitch WE. Signal regulatory protein- β interacts with the insulin receptor contributing to muscle wasting in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2013; 84:308–316.
5. Zhang L, et al. Pharmacological inhibition of myostatin suppresses systemic inflammation and muscle atrophy in mice with chronic kidney disease. *FASEB J* 2011; 25:1653–1663.
6. Yano S, Nagai A, Isomura M, Yamasaki M, Kijima T, Takeda M, Hamano T, Nabika T Relationship between Blood Myostatin Levels and Kidney Function: Shimane CoHRE Study. *PLoS One* 2015;10:e0141035. doi: 10.1371/journal.pone.0141035. eCollection 2015.
7. Huang JW, Lien YC, Wu HY, et al. Lean body mass predicts long-term survival in Chinese patients on peritoneal dialysis. *PLoS One* 2013; 8(l):e54976.
8. Zhang L, Wang XH, Wang H, Du J, Mitch WE. Satellite cell dysfunction and impaired IGF-1 signaling cause CKD-induced muscle atrophy. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21(3):419–27.
9. Griggs RC, Kingston W, Jozefowicz RF, Herr BE, Forbes G, Halliday D. Effect of testosterone on muscle mass and muscle protein synthesis. *J Appl Physiol* 1989; 66(1):498–503.
10. Carrero JJ, Qureshi AR, Nakashima A, et al. Prevalence and clinical implications of testosterone deficiency in men with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26(1):184–90.
11. Cigarran S, Pousa M, Castro MJ, et al. Endogenous testosterone, muscle strength, and fat-free mass in men with chronic kidney disease. *J Ren Nutr* 2013; 23(5):e89–95.
12. Borst SE, Shuster JJ, Zou B, et al. Cardiovascular risks and elevation of serum DHT vary by route of testosterone administration: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2014; 12:211.
13. Garcia LA, Ferrini MG, Norris KC, Artaza JN. 1,25(OH)(2)vitamin D(3) enhances myogenic differentiation by modulating the expression of key angiogenic growth factors and angiogenic inhibitors in C(2)C(12) skeletal muscle cells. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2013; 133:1–11.
14. Girgis CM, Clifton-Bligh RJ, Mokbel N, Cheng K, Gunton JE. Vitamin D signaling regulates proliferation, differentiation, and myotube size in C2C12 skeletal muscle cells. *Endocrinology* 2014; 155(2):347–57.
15. Gordon PL, Sakkas GK, Doyle JW, Shubert T, Johansen KL. Relationship between vitamin D and muscle size and strength in patients on hemodialysis. *J Ren Nutr* 2007; 17(6):397–407.
16. Bhat M, Kalam R, Qadri SS, Madabushi S, Ismail A. Vitamin D deficiency-induced muscle wasting

occurs through the ubiquitin proteasome pathway and is partially corrected by calcium in male rats. *Endocrinology* 2013; 154(11):4018–29.

17. Graziani G, Badalamenti S, Del Bo A, et al. Abnormal hemodynamics and elevated angiotensin II plasma levels in polydipsic patients on regular hemodialysis treatment. *Kidney Int* 1993; 44(1): 107–14.
18. Yoshida T, Galvez S, Tiwari S, et al. Angiotensin II inhibits satellite cell proliferation and prevents skeletal muscle regeneration. Explored if skeletal muscle regeneration is impaired by increased expression of angiotensin II. This is important because angiotensin II is often increased in CKD patients. They found using in vitro and in vivo techniques, that angiotensin does impair regeneration; resulting in a reduced number of regenerating myofibers and decreased expression of myogenic-related factors. *J Biol Chem* 2013; 288(33):23823–32.
19. Sanders PM, Russell ST, Tisdale MJ. Angiotensin II directly induces muscle protein catabolism through the ubiquitin-proteasome proteolytic pathway and may play a role in cancer cachexia. *Br J Cancer* 2005; 93(4):425–34.
20. Song YH, Li Y, Du J, Mitch WE, Rosenthal N, Delafontaine P. Muscle-specific expression of IGF-1 blocks angiotensin II-induced skeletal muscle wasting. *J Clin Invest* 2005; 115(2):451–8.
21. Zhang L, Du J, Hu Z, et al. IL-6 and serum amyloid A synergy mediates angiotensin II-induced muscle wasting. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20(3):604–12.
22. da Costa JAC, Ikizler TA. Inflammation and insulin resistance as novel mechanisms of wasting in chronic dialysis patients. *Semin Dial* 2009; 22(6):652–7.
23. Elkina Y, von Haehling S, Anker SD, Springer J. The role of myostatin in muscle wasting: an overview. *J Cachex Sarcopenia Muscle*. 2011; 2(3):143–51.
24. Garcia PS, Cabbabe A, Kambadur R, Nicholas G, Csete M. Brief-reports: elevated myostatin levels in patients with liver disease: a potential contributor to skeletal muscle wasting. *Anesth Analg* 2010; 111(3):707–9.
25. Ju CR, Chen RC. Serum myostatin levels and skeletal muscle wasting in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2012; 106(1):102–8.
26. Verzola D, Procopio V, Sofia A, et al. Apoptosis and myostatin mRNA are upregulated in the skeletal muscle of patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2011; 79(7):773–82.
27. Roshanvaran, B; Kestenbaum, B; Creatinine Clearance and Walking Speed and Muscle Atrophy: A Cohort Study, *Am J Kidney Dis*, Mayo, 2015, 737 - 747
28. Goodpaster BH, Park SW, Harris TB, et al. The loss of skeletal muscle strength, mass, and quality in older adults: the health, aging and body composition study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006; 61(10):1059–64.
29. Hughes VA, Frontera WR, Wood M, et al. Longitudinal muscle strength changes in older adults: influence of muscle mass, physical activity, and health. *J Gerontol A: Biol Med Sci* 2001; 56(5):B209–17.
30. Baumgartner RN, Koehler KM, Gallagher D, Romero L, Heymsfield SB, Ross RR, Garry PJ, Lindeman

- RD: Epidemiology of sarcopenia among the elderly in New Mexico. *Am J Epidemiol* 147: 755–763, 1998
31. Naohito Isoyama[†], Abdul Rashid Qureshi, Carla Maria Avesani, Bengt Lindholm, Peter Bàràny, Olof Heimbürger, Tommy Cederholm, Peter Stenvinkel, Juan Jesús Carrero,^{||} Comparative Associations of Muscle Mass and Muscle Strength with Mortality in Dialysis Patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014 Oct 7;9(10):1720-8
 32. Borges O, Essén-Gustavsson B. Enzyme activities in type I and II muscle fibres of human skeletal muscle in relation to age and torque development. *Acta Physiol Scand* 1989; 136: 29–36. doi: 10.1111/j. 1748-1716.1989.tb08626.x
 33. Bhatla B, Moore H, Emerson P, Keshaviah P, Prowant B, Nolph KD, et al. Lean body mass estimation by creatinine kinetics, bioimpedance, and dual energy x-ray absorptiometry in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *ASAIO J* 1995; 41: M442–446.
 34. Baxmann AC, Ahmed MS, Marques NC, Menon VB, Pereira AB, Kirsztajn GM, et al. Influence of muscle mass and physical activity on serum and urinary creatinine and serum cystatin C. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 348–354. doi: 10.2215/CJN.02870707
 35. Uchida K, Gotoh A. Measurement of cystatin-C and creatinine in urine. *Clin Chim Acta* 2002; 323: 121–128. doi: 10.1016/S0009-8981(02)00177-8
 36. Tynkevich E, Flamant M, Haymann J-P, Metzger M, Thervet E, Boffa J-J, et al. Urinary creatinine excretion, measured glomerular filtration rate and CKD outcomes. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30: 1386– 1394. doi: 10.1093/ndt/gfv047 PMID: 25817225
 37. Obi, Y; Kalantar - Zadeh, K; Latest Consensus and Update on Protein Energy - Wasting in Chronic Kidney Disease, *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2015;18: 254–262
 38. Martinson, M; Beddhu S; Associations of Body Size and Body Composition With Functional Ability and Quality of Life in Hemodialysis Patients, *Clin J Am Soc Nephrol*, 2014, 1082 - 1090
 39. Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, et al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2008; 73:391–8.
 40. Roshanravan B, Robinson-Cohen C, Patel KV, et al. Association between physical performance and all-cause mortality in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2013; 24:822–30.
 41. AbellanvanKan G, Rolland Y, Andrieu S, et al. Gait speed at usual pace as a predictor of adverse outcomes in community-dwelling older people an International Academy on Nutrition and Aging (IANA) Task Force. *J Nutr Health Aging* 2009; 13:881–9.
 42. Trimarchi H. The endothelium and Hemodialysis. Chapter 9. En *Special Problems in Hemodialysis patients*, editado por María Goretti Pinedo, INTECH Rijeka Croacia 2011.

