



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

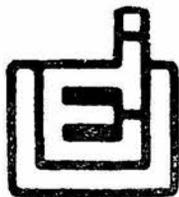
ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS PROFESIONALES  
IZTACALA

ESTUDIO INTEGRAL DE LOS EFECTOS  
DE LA DESNUTRICION EN RATA Rattus  
norvegicus VARIEDAD WISTAR A LOS 21, 23,  
25 Y 27 DIAS POSTNATALES.

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
LICENCIADO EN BIOLOGIA  
P R E S E N T A N :

EDNA ELIZABETH TIRADO SANCHEZ  
MARIO ALBERTO MACIAS GUTIERREZ





Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

CON CARINO PARA MI MAMÁ Y MI HERMANA ANITA

A TODAS LAS PERSONAS QUE HICIERON POSIBLE ESTE TRABAJO.

DEDICADO A MIS PADRES, HERMANOS Y A TODAS AQUELLAS  
PERSONAS QUE DE UNA U OTRA FORMA HICIERON POSIBLE  
LA REALIZACIÓN DE ESTE TRABAJO.

## Abreviaturas

a.a	aminoácido(s)
ADP	adenosindifosfato
AMP	adenosinmonofosfato
AMPc	adenosinmonofosfato 3,5, cíclico
ANOVA	análisis de varianza
ATP	adenosintrifosfato
C°	grados centígrados
Ca	calcio
CK-BB	creatinacinasa cerebral
CK-MB	creatinacinasa de miocardio
CK-Mi	creatinacinasa mitocondrial
CK-MM	creatinacinasa de músculo esquelético
cn	grupo control-natación
CO <sub>2</sub>	bióxido de carbono
CP	creatinafosfato
CPK	creatinafosfocinasa
cs	grupo control-sedentario
dn	grupo desnutrido-natación
DNA	ácido desoxirribonucleico
ds	grupo desnutrido-sedentario
fig(s)	figura(s)
G-6-P	glucosa-6-fosfato
G-6-P-DH	glucosa-6-fosfato deshidrogenasa
graf(s)	gráfica(s)
HC	ácido carbónico
HCl	ácido clorhídrico

hr	hora
Mg	magnesio
Mg-ATP	complejo adenosintrifosfato-magnesio <sup>2+</sup>
mg/dl	miligramos por cada decilitro
min	minutos
Nac	N-acetil-cisteína
NADP	dihidronicotinamida adenindinucleótido
NADPH	fosfato de dihidronicotinamida adenindinucleotido
nm	nanometros
pH	potencial de hidrógeno
PM	peso molecular
RNA	ácido ribonucleico
rpm	revoluciones por minuto.
TM	tropomiosina
TN	troponina
TNc	troponina: subunidad c
TNi	troponina: subunidad i
TNt	troponina: subunidad t
U.I.	unidades internacionales

## INDICE

RESUMEN .....	1
INTRODUCCION .....	3
1.0 Desnutrición: Balance energético .....	3
1.1 Causas que provocan desnutrición .....	3
1.1.1 Desastres medio-ambientales .....	4
1.1.2 Perturbación del medio ambiente por intervención del hombre .....	4
1.1.3 Enfermedades infecciosas .....	4
1.1.4 Parasitismo .....	4
1.1.5 Desajustes metabólicos .....	5
1.1.6 Factores genéticos .....	5
1.2 Efectos de la desnutrición .....	6
1.3 Cuadro clínico .....	6
1.3.1 Métodos de valoración del estado nutricional .....	7
1.3.2 Clasificación de los grados de desnutrición .....	8
1.4 Causas que provocan desnutrición en humanos .....	10
1.4.1 Factores relacionados con la economía y cultura ..	10
1.4.2 Factores de producción, manejo y política alimentaria .....	10
1.5 Situación alimentaria en México .....	13
1.6 Desnutrición infantil .....	13
2.0 Sistema músculo-esquelético .....	14
2.1 Generalidades del sistema músculo-esquelético .....	14
2.2 Contracción muscular .....	16
2.3 Creatina-quinasa (CPK) y sus isoenzimas .....	18
2.4 Efectos de la desnutrición a nivel de músculo esquelético .....	20
ANTECEDENTES .....	22

1.0 Intolerancia a la lactosa como posible causa de desnutrición .....	22
2.0 Alteraciones del sistema musculoesquelético debidas a la desnutrición .....	23
3.0 Desnutrición asociada a la actividad física .....	26
4.0 Otras alteraciones metabólicas .....	26
OBJETIVOS .....	28
MATERIAL Y METODO .....	30
RESULTADOS Y DISCUSION .....	36
CONCLUSIONES .....	78
BIBLIOGRAFIA .....	80

## RESUMEN:

La desnutrición es un problema de salud pública que ocasiona en el mundo pérdidas tanto en vidas humanas como en daños económicos, sin contar con las consecuencias para la gente sometida a dicho padecimiento por largos periodos de tiempo. El proceso de desnutrición abarca una amplia gama de sucesos morfo-fisiológicos que resultan en innumerables consecuencias para el organismo dependiendo del grado de la misma. Uno de los tejidos más afectados por la desnutrición es el muscular, siendo el músculo esquelético de gran importancia para un desempeño eficiente del organismo.

El presente estudio tiene como objetivo determinar los efectos de la desnutrición sobre con la actividad física, el desarrollo y funcionalidad del músculo gastrocnemio y su relación con la actividad de la creatina cinasa (CPK), en la rata.

Este estudio se realizó con un total de 240 ratas, las cuales se distribuyeron aleatoriamente en grupos control-sedentario, control-ejercicio, desnutrido-sedentario, desnutrido-ejercicio; a los 11 días post-natales se inició el programa de ejercicio, y el registro de peso diario. En los días 21, 23, 25 y 27 post-natales se procedió a efectuar: la determinación de su estado nutricional mediante pruebas hematológicas (biometría hemática y bioquímica del plasma), y en músculo se determinó la concentración de proteína soluble, peso muscular, creatina, creatinina y nitrógeno total; y en el hígado se determinó peso, lípidos y glucógeno.

Los resultados obtenidos a partir de las curvas de crecimiento, así como del análisis estadístico aplicado a los parámetros medidos en sangre, hígado, y músculo, nos sugieren la presencia de adaptaciones metabólicas y fisiológicas de los organismos desnutridos. Tales adaptaciones son: 1) retardo en la tasa de crecimiento corporal, 2) emaciación, 3) hipoproteïnemia sin presencia de edema 4) anemia hipocrómica microcítica, 5) las adaptaciones a la desnutrición se deben al aporte de la proteína muscular como fuente energética, 6) al crecimiento moderado del hígado sin acumulación de glucógeno, con altas concentraciones de lípidos, 7) a nivel de músculo, disminución en la concentración de proteínas solubles, elevación de los niveles de creatina tal vez debida a un déficit proteico con la posible participación de mecanismos bioquímicos complejos pudiendo intervenir el ciclo de la urea en la formación de intermediarios que participan en la síntesis de creatina, así como del metabolismo, la formación de arginina, ornitina y prolina como consecuencia de la elevada degradación de proteínas. Otro aspecto evaluado es el efecto del ejercicio en estos grupos: los resultados sugieren que la actividad física promueve el desarrollo de la masa muscular, (peso muscular) ya que se observa la presencia en los grupos sometidos a ejercicio de mayores concentraciones de proteína muscular en ambos grupos control y desnutridos, por otra parte la actividad elevada de la creatinasa (CPK) en los grupos sometidos a desnutrición pueden explicarse por la presencia de mecanismos tales como la lanzadera de creatina-creatinafosfato y su posible síntesis en fibras blancas donde participan enzimas glicolíticas (metabolismo anaerobio).

## INTRODUCCION

### 1.0 Desnutrición. Balance energético.

Considerando la cantidad ingerida y absorbida de nutrientes y el gasto energético realizado, existe un balance positivo cuando un organismo ingiere y absorbe una mayor cantidad de nutrientes con respecto a su gasto energético, lo que además de restablecer la pérdida energética, le permite almacenar energía de reserva; los organismos en fases tempranas de desarrollo requieren de un balance positivo para asegurar su crecimiento óptimo. El equilibrio o balance cero, se tiene cuando se ingiere y absorbe la misma cantidad de nutrientes que se gastan; y el balance negativo ocurre cuando los organismos ingieren y absorben una menor cantidad de alimento en relación con su gasto energético. Cuando el balance negativo es constante, tiene lugar una serie de cambios en el metabolismo energético, lo que produce desnutrición o malnutrición. Estos cambios metabólicos tienen como objetivo la obtención de energía suficiente para que el organismo mantenga su homeostásis y sostenga su metabolismo basal (cantidad de calor emitido por el organismo durante su descanso físico, digestivo y emocional, es decir, cantidad de energía necesaria para los procesos vitales. (121). Entonces, podemos definir a la desnutrición como la consecuencia de la incapacidad crónica para cubrir las necesidades de los nutrimentos requeridos para los procesos básicos más los que se precisen para cubrir las necesidades que se generan como consecuencia de la interacción con el medio ambiente (55).

### 1.1 Causas que provocan desnutrición.

Se han descrito diversas causas que determinan que el consumo de nutrientes no sea el adecuado tanto en calidad como en cantidad.

#### 1.1.1 Desastres medio ambientales.

Estos generan presiones del medio que orillan al organismo a modificar sus hábitos alimenticios en función del alimento disponible.

#### 1.1.2 Perturbación del medio ambiente por intervención del hombre.

Afectan principalmente a la flora y fauna de un lugar específico (tala de bosques, extracción de minerales etc.) mermando la disponibilidad de recursos del medio ambiente.

#### 1.1.3 Enfermedades infecciosas.

Durante la enfermedad infecciosa, el organismo utiliza una gran cantidad de nutrientes almacenados, para combatir eficientemente la enfermedad, lo cual disminuye los niveles disponibles de nutrientes, teniendo que tomarlos de otras fuentes para nivelar su homeostasis, produciéndose en algunos casos desnutrición. En estos casos, durante la etapa de rehabilitación se deberán reconstituir todos estos nutrientes para una recuperación satisfactoria. de no ser así, la desnutrición continuará.

#### 1.1.4 Parasitismo.

Es uno de los principales problemas en países en vías de desarrollo, como México. La invasión de los parásitos provoca en los organismos huéspedes diversas alteraciones, que le impiden una adecuada absorción de nutrientes. Así, *Ascaris lumbricoides* al invadir al huésped secreta una sustancia que bloquea la actividad de algunas de enzimas pancreáticas. *Giardia lamblia* reduce la absorción nutrimental de las células intestinales. *Diphyllobothrium latum* consume vitamina B-12, impidiendo que ésta llegue al íleon donde es absorbida normalmente.

### 1.1.5 Desajustes metabólicos.

Se deben principalmente a alteraciones en los niveles funcionales tales como enzimáticos, hormonales, etc; por secuelas de enfermedades, exposición del organismo a agentes nocivos (pastillas, agentes químicos, etc.). Podemos citar a la hemosiderosis que es una anomalía en el almacenamiento de hemosiderina en diversos órganos, principalmente en el hígado. lo que provoca hiperpigmentación de la piel. Los niveles sanguíneos de hemoglobina y el hematócrito revelan una anemia crónica.

También se ha reportado que enfermedades como la salmonelosis, enteritis, cólera y enfermedades celíacas, así como la ingestión de neomicina y colchicina, disminuyen la actividad enzimática de la lactasa intestinal.

### 1.1.6 Factores genéticos.

Son factores derivados de la información genética y del fenotipo de cada individuo, y determinan la cantidad de nutrientes que absorbe específicamente cada organismo (196). Por ejemplo, la enteropatía por gluten debida a mutaciones, que da lugar a un síndrome de malabsorción intestinal con múltiples manifestaciones clínicas, histológicamente se caracteriza por atrofia en las vellosidades del intestino delgado, problema desencadenado por el gluten, que es la principal proteína de la harina de trigo. Otro ejemplo lo constituye la disminución de la actividad de la lactasa, debida a la ausencia congénita de la enzima en la mucosa intestinal; en este caso la histología del intestino es normal y la deficiencia enzimática aparece desde la primera infancia.

Frederick (54) sugiere que una mutación genética produce una mayor actividad lactásica intestinal en cualquier fase de la vida de los individuos, lo que favorece la supervivencia de ciertas poblaciones.

## 1.2 Efectos de la desnutrición.

Derivan en enfermedades que pueden ser endémicas como el bocio, u otros padecimientos en que la carencia de determinados nutrientes se ha convertido en verdaderos problemas de salud pública, entre estas enfermedades citamos: El kwasiorkor, el marasmo o síndrome de deficiencia calórico-proteinica y el síndrome pluricarencial de la infancia. Estos síndromes se deben a una deficiencia calórico-proteinica.

La osteoporosis, la osteomalacia y el raquitismo, son padecimientos provocados principalmente por la malabsorción de calcio, la que puede deberse a diversos factores que en algunos casos han sido determinados claramente (osteoporosis), o por deficiencia de vitamina D (osteomalacia y raquitismo).

La anemia es uno de los grandes problemas de la humanidad, ya que un alto porcentaje de la población de los países en vías de desarrollo presenta algún tipo de anemia. La que se manifiesta como una reducción en el número de glóbulos rojos circulantes y por lo tanto una disminución de la concentración de hemoglobina. La origina la deficiencia de ciertos nutrimentos indispensables para la formación de la sangre, como el hierro, la vitamina B-12 y el ácido fólico.

Se ha sugerido que la ingestión de cantidades insuficientes de leche propicia la desaparición temporal o permanente de la lactasa intestinal, esto en muchos casos deriva en serios problemas de desnutrición, que pueden llegar a provocar la muerte en lactantes. (Bolin y Davis citados por Frederick, 54).

## 1.3 Quadro clínico.

La sintomatología de la desnutrición en los casos más frecuentes es: pérdida de peso corporal, y en especial, en ciertos órganos, los cuales son afectados de diferente manera.

La pérdida es máxima en el hígado y los intestinos, son frecuentes la aclorhidria y la diarrea; el daño es moderado en el riñón, y en el corazón, cuyo tamaño y gasto son reducidos. La pérdida es mínima en el sistema nervioso.

La emaciación se manifiesta primeramente en los almacenes energéticos, como son los depósitos de grasa y masas musculares, llegando finalmente a los huesos. La piel es pálida y se torna delgada y seca, pierde su elasticidad y es fría. puede presentarse una pigmentación parda en placas y no es rara la queratosis perifolicular. El cabello es seco y escaso y se cae con facilidad. En cuanto a la frecuencia respiratoria, el volumen/minuto y la capacidad vital se reducen. El principal trastorno endócrino es la atrofia gonadal con amenorrea en la hembra y pérdida de la libido. El intelecto permanece claro pero son frecuentes la apatía y la irritabilidad, la capacidad de trabajo está disminuida debido a la destrucción muscular; la anemia y la insuficiencia cardio-respiratoria son eventuales; la hipotermia con frecuencia contribuye a la muerte. La anemia suele ser leve, normocítica y normocrómica, puede presentarse edema por hambre debido al exceso de líquido extracelular.

### 1.3.1 Métodos de valoración del estado nutricional.

Es de suma importancia el desarrollo de técnicas que permitan conocer el estado nutricional de los organismos y las poblaciones. De acuerdo con Icaza (94), Alpert (2) y Kaufer (102), hay tres métodos de valoración que son:

1) Métodos directos.- los cuales comprenden evaluaciones clínicas, somatométricas y bioquímicas. Estas mediciones se realizan a nivel individual y son una forma confiable de determinar el estado nutricional de un organismo en base a sus hábitos dietéticos, relacionando además su historia clínica, estudios bioquímicos y datos somatométricos.

2) Métodos indirectos.- los cuales consisten en estadísticas de salud, basados en cifras de morbilidad y mortalidad. Estas estadísticas se elaboran con el fin de medir indirectamente el estado nutricional de una comunidad y generalmente se trabajan a nivel nacional.

3) Métodos ecológicos.- que son básicamente investigaciones sobre producción y distribución de alimentos, así como de los patrones socio-culturales relacionados fundamentalmente con los hábitos dietéticos, la situación económica etc.

### 1.3.2 Clasificación de los grados de desnutrición.

Utilizando los métodos anteriores se puede determinar si un organismo presenta desnutrición y clasificar ésta conforme al grado en que se manifiesta.

En México, el sector salud utiliza los criterios propuestos por: Gómez Santos (65), Ramos Galván (152), Trowell (187), Frenk (55), y Kaufer (102), que clasifican a la desnutrición en tres categorías:

Desnutrición de primer grado, que resulta cuando un organismo no ingiere suficientes alimentos o su dieta no incluye algún nutrimento básico o esencial; ocasiona enfermedades como la pelagra, el escorbuto, y la anemia.

La desnutrición de segundo grado, que se presenta cuando hay alguna malformación o una enfermedad de origen genético o ambiental que impide digerir o asimilar los alimentos o a algunos de sus componentes.

Tanto la desnutrición de primer grado como la de segundo grado se pueden presentar en forma concomitante (55).

La desnutrición de tercer grado afecta principalmente a los organismos jóvenes o recién nacidos y se manifiesta bajo dos formas que son: 1) presencia de corta estatura y emaciación, a lo que se le conoce como marasmo y, 2) individuos que presentan poco crecimiento y exhiben acumulaciones de grasa

especialmente en mejillas y abdomen, hay además pérdida del color del cabello y lesiones graves en la piel y las mucosas, lo que constituye un cuadro típico de kwashiorkor y un S.P.I. (síndrome pluricarenal de la infancia en humanos). Existen formas intermedias de desnutrición que se denominan formas inespecíficas.

#### 1.4 Causas que provocan la desnutrición en humanos.

Se deben principalmente a factores políticos, psicosociales, sociológicos, económicos y culturales.

Todos estos factores se encuentran estrechamente vinculados con la génesis de la desnutrición, la cual se ha identificado como una manifestación de la inadecuada integración social del hombre en diversas áreas como la economía, la política, la cultura, la educación.

##### 1.4.1 Factores relacionados con la economía y la cultura

El desarrollo de un país depende de su economía, del aprovechamiento de todos sus recursos, su explotación racional, su producción y aprovechamiento, en todos los ámbitos: industrial, comercial, agropecuario, etc. Uno de los principales problemas de los países en vías de desarrollo es el deficiente aprovechamiento y explotación de sus recursos, lo que da como resultado una mala distribución de la riqueza entre la población y origina problemas de orden social, es decir, pobreza, ignorancia e insalubridad. Estos factores socioeconómicos son la piedra angular en el problema de la desnutrición.

##### 1.4.2 Factores de producción, manejo y política alimentaria.

Están en función del uso y explotación del suelo y el agua. La producción de alimentos se encuentra regulada por la demanda mundial, en la mayoría de los países en vías de desarrollo la demanda interna de alimentos es superior a la producción total, esto constituye un problema de déficit alimentario, por lo que es necesario realizar importaciones.

Esta actividad implica transporte, conservación del alimento etc. Esto eleva los precios al consumidor por lo que dificulta su adquisición, orillando al consumidor final a modificar sus hábitos alimentarios de acuerdo con su economía.

El problema de las importaciones y exportaciones es tradicional, ya que revela una infraestructura insuficiente a todos los niveles de la producción y consumo de alimentos. En la figura 1 se representan los aspectos que regulan la producción y el consumo de los alimentos. La figura 2 muestra las variables que intervienen en el factor de producción.

FIGURA No.1 figura que nos muestra las rutas para la distribución del alimento.

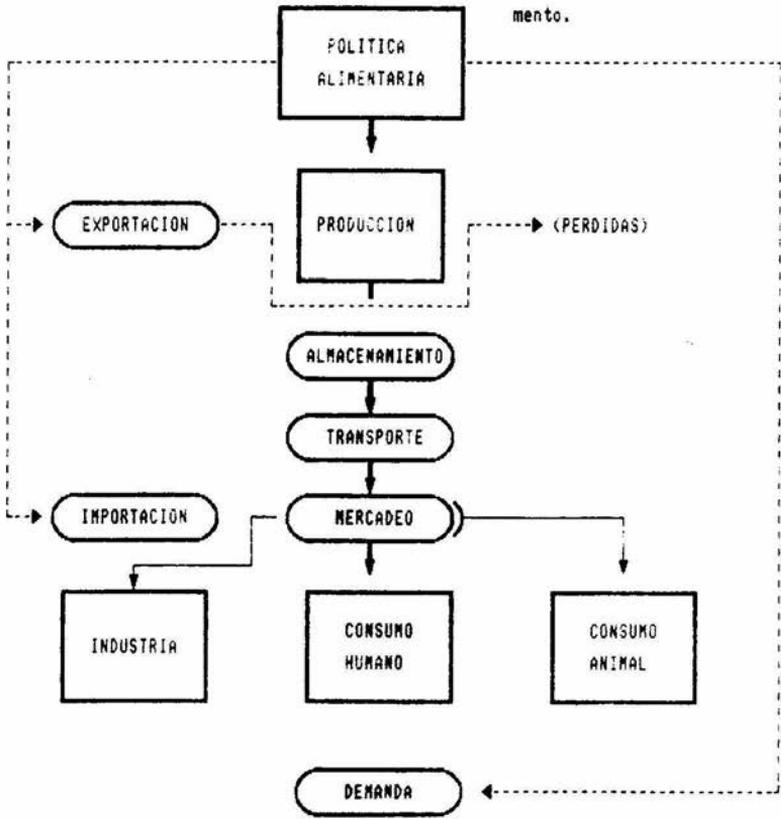


FIGURA No.2

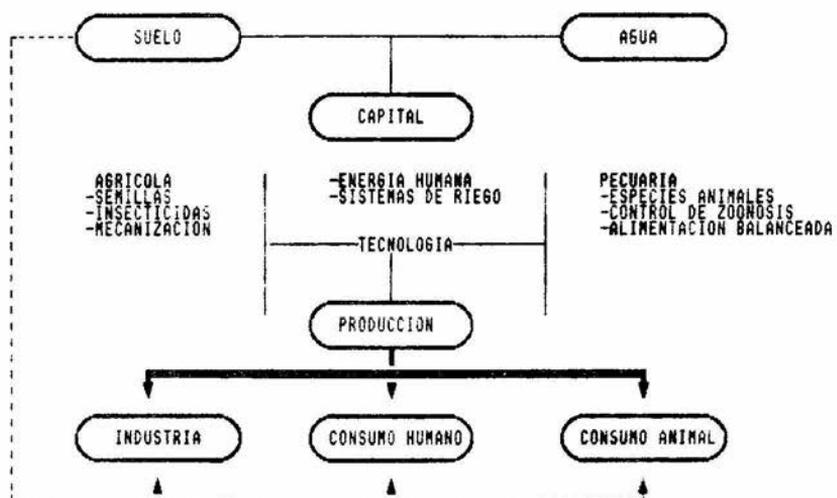


Figura que nos muestra los aspectos que se deben de tener en cuenta para poder organizar una buena distribución de productos de primera necesidad.

### 1.5 Situación alimentaria en México.

La alimentación y nutrición son agudos problemas del país de acuerdo con las cifras obtenidas a través de estudios realizados por Zubirán (201) y Duarte (43 y 44), cuyos resultados revelan que prevalece el problema de la desnutrición en sectores de bajos recursos principalmente en zonas rurales, cinturones de miseria y ciudades perdidas, zonas en las que existen problemas como el desempleo y subempleo, condiciones de salud deficientes o nulas, y alto índice de analfabetismo. Los resultados obtenidos de las encuestas muestran que son deficientes tanto la calidad como la cantidad de las proteínas ingeridas en estas zonas, es decir, que los nutrientes que ingieren estas poblaciones son de muy baja calidad, además de que no se satisfacen los requerimientos calóricos diarios.

Se señala en estos estudios que hay un alto porcentaje de mexicanos con desnutrición crónica, lo que se traduce en un grave problema de salud pública. De acuerdo con Frenck (55) y Kaufer (102) un individuo desnutrido presenta problemas desde su infancia, como disminución de los niveles de actividad física lo que implica menor rendimiento, así como menor velocidad de crecimiento y disminución en la inmunocompetencia que puede llegar a coeficientes elevados de morbilidad y mortalidad.

### 1.6 Desnutrición infantil.

La Organización Mundial de la Salud señala que la desnutrición es una de las causas principales de mortalidad a nivel mundial, y un alto porcentaje de esta incidencia de mortalidad corresponde a la población infantil. Señala además que la desnutrición interviene directamente en cuando menos el 75% de las enfermedades y muertes de niños mexicanos y se ha revelado que el 90% de las defunciones en niños menores de 4 años son a causa de desnutrición, que 7 de cada 100 niños sufren

algún tipo de desnutrición grave, y que 1 de cada 4 niños tiene algún grado de deficiencia nutricional, lo que implica un deterioro en el crecimiento y desarrollo físico y mental. Se ha reportado que el 3% de los recién nacidos en países desarrollados presentan bajo peso, mientras que en México el promedio es del 17% elevándose en las zonas rurales y de escasos recursos hasta un 40% (124).

De acuerdo con lo anterior se establece que la población infantil es la más afectada por la desnutrición. Debido a que es la etapa de mayor crecimiento y desarrollo, la actividad metabólica es elevada ya que sus sistemas celulares están en fase de reproducción y diferenciación por lo que se requiere energía y materiales de construcción tisular en cantidades muy superiores a las habituales.

Quando existe una desnutrición grave se presentan una serie de cambios importantes en la composición corporal del niño, hay una gran disminución de las reservas de grasa, así como una pérdida de proteínas debido al desgaste del músculo y otros tejidos para la generación de energía, esto es, que los niños desnutridos movilizan sobre todo grasa, tejido hepático y proteína muscular; en etapas más agudas se ha demostrado que existe una pérdida más rápida de proteína de origen visceral que la muscular, sin embargo la proteína visceral se regenera y conserva a expensas de la proteína muscular, lo que se traduce en una pérdida de peso corporal en tanto que el agua del cuerpo aumenta y el niño tiene la apariencia de estar sobre-hidratado, observándose un aumento de agua intracelular a expensas del volumen de agua extracelular. Conforme la masa celular disminuye el líquido intracelular se acumula y ocurre la sobre hidratación intracelular en los niños. Estos niños clínicamente no cursan edema y ya que estos cambios son resultado de alteraciones en el metabolismo energético intracelular que es en el que se pierden potasio y sodio.

## 2.1 Generalidades del sistema músculo esquelético.

Ciertas proteínas constituyen el 20% del músculo, el 75% es agua y el 5% restante corresponde a otros elementos. Se conoce que el músculo esquelético está constituido de células alargadas y multinucleadas, la membrana plasmática de este tipo de células se denomina sarcolema. Cada fibra muscular está constituida de numerosas miofibrillas las cuales forman haces rodeados por el sarcoplasma y los fluidos intracelulares (citosol).

El citosol está constituido por glucógeno, enzimas glicolíticas, ATP, ADP, AMP, fosfatos, fosfato de creatina, electrólitos inorgánicos, aminoácidos, y péptidos (111).

Edsall y Von Mural (1930) aislaron la primera proteína muscular, la llamaron miosina, la cual posee una gran viscosidad y presenta una débil birrefringencia. En la actualidad reconocemos 2 proteínas musculares principales: la actina y la miosina.

La actina (globular) monomérica (actina G) es una proteína globular con un peso molecular de 43,000 que representa el 25% en peso de la proteína muscular. A la fuerza iónica fisiológica y en presencia de magnesio, la actina G se polimeriza de manera no covalente para formar un filamento de doble hélice, insoluble llamado actina F que mide de 6 a 7 nm de grueso. Ni la actina G ni la F muestran actividad catalítica alguna.

La miosina contribuye con 55% de la proteína muscular en peso, y forma los filamentos gruesos. La miosina es un hexámero asimétrico con un peso molecular de 460,000. Esta proteína tiene una porción fibrosa que está constituida por dos hélices entrelazadas, cada una cabeza globular adherida a un extremo. El hexámero consta de un par de cadenas pesadas (PM 200,000) y dos pares de cadenas ligeras (PM

15.000 y 27.000). La miosina del músculo esquelético muestra actividad hidrolítica de ATP (ATPasa) y se fija a la actina F. (fig. 3).

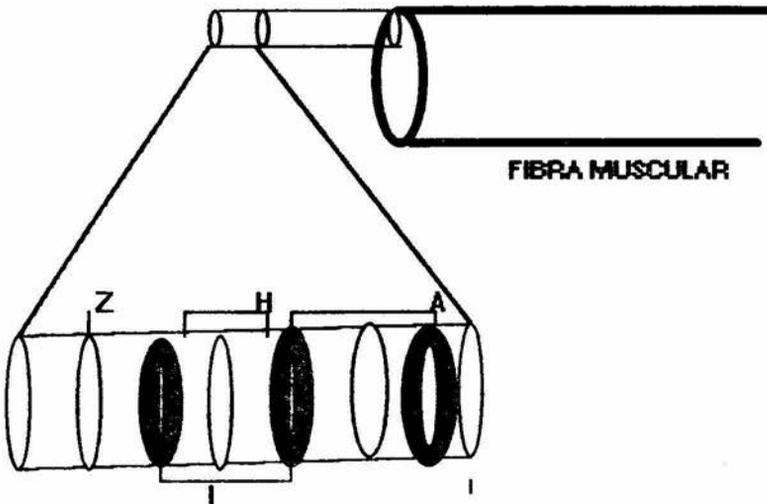


Figura 3. representación esquemática de una fibra muscular y de la estructura de las miofibrillas

H=banda H, Z=línea Z, A=banda A, M=línea M, I=banda I

## 2.2 Contracción muscular.

La unidad molecular de la contracción muscular es la sarcómera constituida por las miofibrillas que a su vez están compuestas por las proteínas actina y miosina. Los estudios realizados con respecto a la contracción muscular revelan que ambas proteínas intervienen en el proceso contráctil. Cuando el músculo se encuentra en reposo, la concentración de Mg-ATP es elevada y la de calcio es baja. la

cabeza de miosina presenta 2 moléculas de ATP. No existe acople de la cabeza de miosina con la actina de los filamentos debido a que se encuentra cubierta por la tropomiosina (111). (fig. 4)

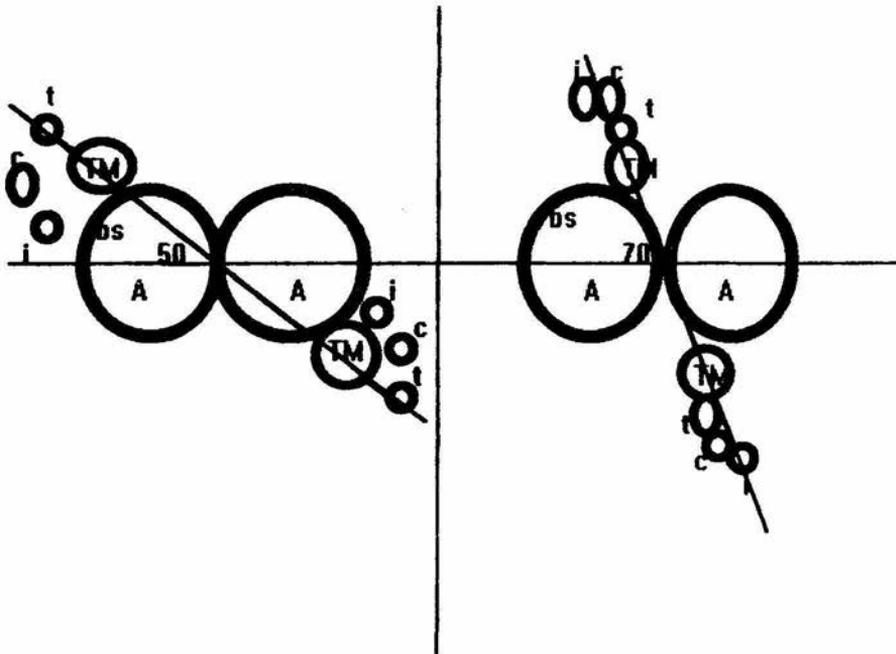


Fig.4 Representación esquemática del movimiento de la tropomiosina (TM) durante la contracción muscular. La Troponina, compuesta por tres sub-unidades, T, I, C, esta asociada a la TM cubriendo el sitio de unión entre la actina y la miosina durante el reposo. Al unirse iones  $Ca^{++}$  a la subunidad C, ocurre un cambio conformacional en la TM provocando la exposición del sitio de unión (BS) y con esto la formación de puentes cruzados.

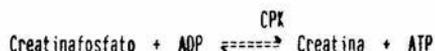
Al liberarse calcio del retículo sarcoplásmico, éste se une con el componente C de la troponina. Esta unión produce un cambio en la configuración de la troponina.

que descubre el sitio activo de la actina permitiendo entonces la unión con la cabeza de miosina, que a su vez sufre un cambio de configuración con lo cual ocurre el desplazamiento de los filamentos, esto conduce a la contracción muscular (111; 22).

### 2.3 Creatina-cinasa y sus isoenzimas.

La energía para el proceso de contracción se obtiene a partir del ATP presente en el retículo sarcoplásmico, pero el ATP sólo representa el 20% de la energía, mientras que la fosfocreatina que constituye un almacén energético de respaldo, provee el 80% restante para la función correcta. La enzima que cataliza la reacción de liberación de fosfato a partir de la creatina fosfato y su transferencia ADP para formar creatina y ATP, es la creatina-cinasa (CPK) [2.7.3.2.1.] la cual provee el ATP que necesita el músculo esquelético para mantener la contracción.

La reversibilidad de la reacción permite obtener otra vez grandes cantidades de creatina-fosfato (CP) (92) fig. 5.



La CPK está presente en el citosol y en la mitocondria en corazón, músculo esquelético y el cerebro de los vertebrados. La actividad de la CPK se encuentra en tumores, tejido adiposo, células sanguíneas blancas y músculo liso, se ha encontrado una actividad mínima en muchos otros tejidos.

Se ha reportado que las variedades moleculares (isoenzimas) de la CPK se encuentran en el citoplasma, mitocondrias, y aún en la línea M de la sarcómera (185).

Las isoenzimas son clasificadas como: CK-BB (CK-1), CK-MB (CK-2) y CK-MM (CK-3), se han encontrado otros complejos, pero se consideran como complejos de las isoenzimas con inmunoglobulinas. Tietz (185) menciona además una isoenzima (CK-Mi) presente en mitocondria. (fig. 6)

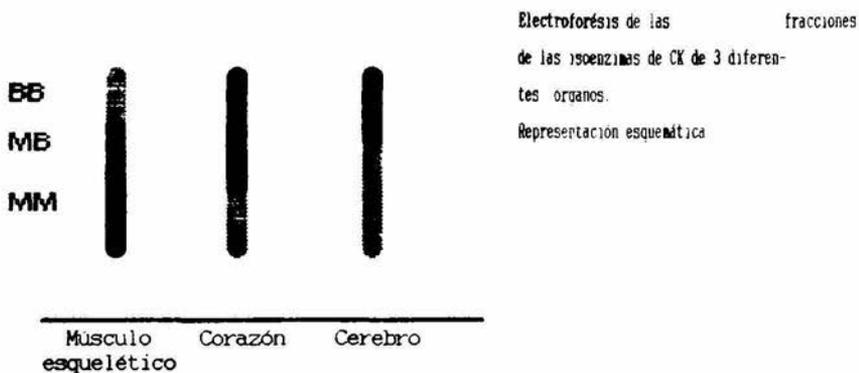


Figura 6.

Las isoenzimas se encuentran en organelos separados, en corazón de vertebrados, músculo esquelético y cerebro. La isoenzima encontrada en cerebro es la BB, en el m. esquelético la isoenzima dominante es la forma MM, en el corazón hay trazas de la forma MM, pero en algunas especies existen cantidades significativas de las formas tanto MB y BB. El corazón de pollo es la excepción ya que contiene únicamente en su mitocondria la forma BB.

Los tejidos de los invertebrados contienen una enzima analoga: la arginina-cinasa, que actúa sobre la arginina-fosfato, también una guanidina fosfato que parecen servir a los invertebrados como la creatina-fosfato en vertebrados. La arginina-cinasa cataliza la reacción de transfosforilación entre la arginina-fosfato y el ADP siendo esta reacción también reversible.

Vanderveen y Willebrands (1966) encontraron que una cifra sérica alta de la CPK se debe a lesiones en el músculo. Los aumentos mas notables en la enzima se presentan por ejemplo en las primeras etapas de la distrofia del tipo Duchenne. en cuyo caso se pueden encontrar valores hasta 400 veces mayores que los normales. Los altos niveles séricos muchas veces preceden a los signos clinicos y por lo general, disminuyen lentamente cuando la enfermedad empieza a

limitar la actividad física del paciente. Los niveles séricos de CPK resultan altos en el infarto al miocardio y son casi paralelos al aumento de los valores de transaminasa-glutámico-oxalacética (GOT). El incremento puede empezar 4 a 6 horas después del ataque, y los valores máximos (de 60 a 100 veces los normales) se alcanzan en 24 a 36 horas. Los valores de CPK pueden ser ligeramente altos en la dermatosis; pero las atrofiás musculares de origen nervioso, por ejemplo (la poliomiéлитis) no modifican la CPK sérica (93).

#### 2.4 Efectos de la desnutrición a nivel de músculo esquelético.

Se han realizado diversos estudios encaminados a determinar la relación que pueda tener el estado nutricional y la función, estructura y anatomía de la musculatura. Se ha determinado que en caso de balance negativo existe una gran movilización de elementos a partir del músculo; así se ha determinado la existencia de tres compuestos orgánicos que proporcionan energía: el glucógeno, los ácidos grasos y las proteínas. Los dos primeros elementos son consumidos rápidamente, en tanto que las proteínas tienen un valor elevado de eficiencia. Gracias a su aporte energético los aminoácidos provenientes de las proteínas musculares sirven como precursores para la gluconeogénesis hepática, así como de sustratos para la oxidación en el propio músculo. Además participan en la síntesis de nuevas proteínas esenciales para la adaptación a la desnutrición, el catabolismo acelerado de proteínas contribuye a la disminución de la masa muscular. La degradación proteínica ha sido ampliamente demostrada tanto en el músculo gastrocnémio como en el diafragma (60). Se ha establecido que el tejido se reduce a consecuencia de una disminución en los niveles de RNA y de la insulina circulante la cual promueve el transporte de aminoácidos así como la síntesis de proteínas en el músculo. El desgaste muscular es un

efecto conocido que se presenta durante las etapas de desnutrición (156; 60; 84).

Durante la desnutrición las fibras musculares individuales son extremadamente atroficas, existe además disminución y en algunos casos se pierden las fibras (71).

También se ha establecido la pérdida de la fuerza contractil durante una alta frecuencia de estimulación. Pero que durante una estimulación a baja frecuencia siguen las características de contracción-relajación, además el tiempo de relajación a una alta frecuencia de estimulación, es largo. La fatigabilidad se ve aumentada, las mediciones enzimáticas revelan que existe una disminución de las enzimas glicolíticas, y se conservan las enzimas oxidativas del ciclo de Krebs, pero cuando la desnutrición es crónica, hay reducción de ambas clases de enzimas.

Además no hay cambios significativos en las concentraciones de ATP, AMP, sodio, potasio y magnesio intracelulares. La creatina fosfato es normal durante la desnutrición aguda y baja en grupos alimentados hipocalóricamente. De acuerdo con estas modificaciones se ha observado que la desnutrición induce a anormalidades específicas de la función muscular, caracterizadas por la alteración de las fibras musculares, así se describen enfermedades producidas por desnutrición en las cuales la función enzimática se ve alterada por el incremento en la degradación proteínica. (71; 169; 189; 60; 160; 84).

## ANTECEDENTES.

### 1.0 Intolerancia a la lactosa como posible causa de desnutrición

El efecto de las alteraciones morfológicas, funcionales y estructurales, causadas por la desnutrición ha despertado el interés de muchos investigadores ya que se trata de un grave problema de salud pública, que padecen las poblaciones de escasos recursos económicos.

Gran parte de las investigaciones realizadas en el campo de la desnutrición, se enfocan a la población infantil que es la más afectada, sobre todo durante la lactancia. Se ha establecido que la causa principal de desnutrición en los lactantes es la intolerancia a la lactosa (94; 87).

El grado de intolerancia es función de la concentración de lactasa presente en el intestino. Gray (67) y Kretchmer (108) no refieren diferencias en las características bioquímicas ni físicas de las lactasas presentes en sujetos normales o con intolerancia.

En la desnutrición pre y postnatal se ha observado disminución en la actividad de las disacaridasas, ya que la cantidad de alimento se reduce; en los casos de recuperación se alcanzan los niveles óptimos en todas las enzimas excepto en la lactasa (53; 180). Por su parte Lolquema (121) menciona que si la concentración de lactosa se eleva en función inversa de la enzima presente, se altera el pH, además de que la lactosa no absorbida produce flatulencia ya que es transportada a la región posterior del intestino donde es fermentada por la flora intestinal formándose ácido láctico, ácido acético y gases, con la consecuente diarrea. En el caso de los niños, la deficiencia puede deberse a alteraciones genéticas o ser producto de enfermedades gastrointestinales, como la enteritis, fibrosis cística, parasitismo, enfermedades celíacas, etc. que alteran la morfología y la función del intestino; se ha demostrado que la actividad de la

lactasa disminuye hasta en 93.3% como efecto secundario de las enfermedades ya mencionadas (87; 177; 140; 35).

Otra de las causas de intolerancia a la lactosa son los hábitos de consumo de la leche y sus derivados. Así, en adultos y en niños menores de 5 años, los sujetos que no acostumbran tomar leche ni sus derivados, tienen un alto porcentaje de intolerancia, en tanto que los sujetos que incluyen en su dieta productos lácteos poseen mayor actividad de la lactasa (145; 116 ; 117; 118).

Por otro lado, la leche pre-hidrolizada y la malabsorción de la lactosa reducen la absorción de ciertos nutrientes y electrólitos celulares, entre ellos, glucosa, magnesio, calcio, sodio, potasio, cuyos niveles están disminuidos en personas con intolerancia, así como en sujetos tolerantes que ingieren leche pre-hidrolizada. Por otra parte, la absorción de grasas y proteínas no es afectada por el factor de malabsorción (115; 10).

Las deficiencias de calcio se asocian con enfermedades óseas como la osteoporosis y el raquitismo, ya que cuando el balance de este ión es negativo el organismo recurre a los depósitos del tejido óseo (contienen 99 % de calcio) que le permiten mantener constantes los niveles de calcio sérico indispensables para que el organismo pueda efectuar sus actividades metabólicas.

No se ha establecido claramente cuál es el mecanismo por el que la lactosa actúa en la absorción de calcio, aunque se sabe que la lactasa intestinal altera la permeabilidad de las células intestinales favoreciendo la absorción de Ca, Mg, y otros elementos.

2.0 Alteraciones del sistema músculo-esquelético; provocadas por la desnutrición.

Uno de los tejidos en que se observan los efectos de la desnutrición es el tejido muscular, ya que es una de las fuentes primarias de proteína almacenada, y por lo tanto, uno de los tejidos que sufre más estragos por dicho padecimiento. Los estudios sobre músculo se iniciaron formalmente a partir de la revolución industrial, con los trabajos de Von Helmholtz.

Posteriormente se realizaron investigaciones como la de Fletcher y Hopkins (1907) sobre la producción de ácido láctico en el músculo; Meyerhoff, Hill, Lunsgaard, etc. fueron los primeros en realizar grandes avances en el conocimiento del músculo, su fisiología y bioquímica (111). Se han realizado varias investigaciones sobre contracción muscular, donde se cuantifica, el peso muscular, la fuerza y velocidad de contracción y relajación. Se ha propuesto que los depósitos de energía existentes tienen capacidad para largos períodos de trabajo, y que esta capacidad se reduce significativamente durante la desnutrición (25; 80; 61; 26; 199; 123).

En otros trabajos en que se analizan diferentes parámetros bioquímicos (glucosa y glucógeno), y concluyen que cada metabolito analizado no es indicativo de desnutrición, pero en conjunto pueden revelar algún problema nutricional (57; 156; 157; 133; 169).

Entre los estudios de las alteraciones causadas por la desnutrición en el músculo, cabe destacar las investigaciones realizadas a nivel enzimático, entre ellas, las realizadas por Lundsgaard, quien sugiere que en estas condiciones la descomposición de la CP y del ATP proporcionan la energía requerida para la contracción muscular, basa su teoría en que estas sustancias son hidrolizadas durante la contracción muscular (111; 17).

Posteriormente se encontró que en pacientes con ciertas alteraciones como distrofia y otras enfermedades degenerativas existe un aumento en los niveles de CPK (79) y que esta enzima actúa como un regulador intracelular (131). Dawson (38)

caracterizó bioquímicamente cuatro variantes enzimáticas de la CPK y Lusso (109) detectó la presencia de tres isoenzimas.

Lohman reconoce la reacción de la creatina-cinasa, en la química de la contracción muscular, encontró que la liberación de creatina durante la contracción muscular, se requiere de ADP como cofactor y propone que la creatina-fosfato reacciona con ADP para producir ATP y creatina; Lehman muestra que la reacción es reversible y subsecuentemente determina los valores de equilibrio para la reacción. la enzima fue progresivamente purificada y Kuby (et. al.) cristaliza la CPK a partir de músculo de conejo.

Burger et. al. describen 3 isoenzimas de la CPK separables por electroforesis en agar-gel, la isoenzima tipo I se encuentra en cerebro, la tipo III se encuentra en músculo esquelético y las isoenzimas de tipo II, presentan propiedades electroforéticas intermedias.

Jacobs descubre 4 isoenzimas diferentes electroforéticamente presentes en mitocondrias separadas del cerebro, corazón y músculo esquelético.

Watts analiza el contenido en a.a. de las creatinas-cinasas, y determina que la mitad del número esperado de péptidos están presentes después de la digestión con tripsina, sugieren que la CPK está compuesta de un dímero de 2 sub-unidades similares.

Dawson et. al. utiliza cerebro, músculo y corazón de pollo, y encuentran que la creatina-cinasa es un dímero, demuestran que las 3 isoenzimas de CP descritas por Burger están compuestas de combinaciones de las 2 sub-unidades; la sub-unidad B encontrada en cerebro y la sub-unidad M encontrada en musculo. La isoenzima de la CPK tipo I (Burger) está compuesta de 2 sub-unidades B y la enzima muscular tipo III (Burger) de 2 sub-unidades M, las 3a. isoenzima el tipo II está compuesta de una sub-unidad M y una B.

Eppenberger et. al. muestran que las 2 sub-unidades son inmunológicamente distintas; sus mapas peptídicos y composición de a.a. son diferentes y que las isoenzimas son cinéticamente diferentes aunque tienen pesos moleculares similares y que las formas MB pueden obtenerse *in vitro* por asociación de las sub-unidades M y B. (Bassman, 13).

### 3.0 Desnutrición asociada a la actividad física.

Se han hecho investigaciones encaminadas a describir las alteraciones que se presentan en un organismo físicamente activo y otro sedentario, siendo ambos de la misma edad, estatura y peso; el físicamente activo tiene una mayor proporción de masa magra. Sin embargo, durante la desnutrición, una actividad física puede tener diversas consecuencias en el organismo: atrofia muscular, poco desarrollo etc. (55). En cuanto a los niveles enzimáticos y las reservas energéticas están disminuidos durante el ejercicio prolongado, en tanto que el consumo de oxígeno y el suministro proteínico aumentan (101; 151; 95; 58).

### 4.0 Otras alteraciones metabólicas.

Durante la desnutrición se encuentran alterados los niveles de hematocrito, albúmina plasmática, producción de hormonas y la concentración de cortisol (4). También se ha demostrado que la actividad de enzimas hepáticas como la glucógeno fosforilasa disminuyen hasta en un 40% (143).

La excreción de creatinina depende de la composición de los alimentos (cuando hay poca proteína la excreción de creatinina es baja; 88).

La desnutrición produce retardo en el crecimiento celular porque la síntesis de DNA, RNA y proteínas es lenta y esto implica una división celular lenta (198).

Uno de los sistemas orgánicos más estudiados en relación con los efectos de la desnutrición, es el sistema nervioso.

Se ha visto que cuando se presenta dicho padecimiento en la etapa neonatal, se producen lesiones cerebrales permanentes; en tanto que son reversibles las lesiones producidas cuando la desnutrición ocurre a partir del día 27 post-natal (8).

En lo que respecta al sistema nervioso central, durante la desnutrición disminuye el desarrollo morfológico del sistema tallo-reticular, y se presenta un subdesarrollo dendrítico-cerebral, hay un déficit en el número de células gliales y de la proporción de sinapsis (8; 52; 70; 191).

## Objetivos

### Objetivo General:

Determinar los efectos de la desnutrición, asociados con la actividad física, sobre el desarrollo y funcionalidad del músculo gastrocnemio, y su relación con la actividad de la creatina-cinasa (creatina-cinasa (2,7,3,2) transferasa), en la rata *Rattus norvegicus* variedad wistar.

### Objetivos Particulares:

- Determinar el estado nutricional de los organismos en estudio a través de pruebas bioquímicas y mediciones biométricas.
- Determinar la actividad de la creatina-cinasa (CPK), en el músculo gastrocnemio de los organismos en estudio.
- Determinar los efectos de la actividad física sobre el desarrollo y funcionalidad del músculo gastrocnemio, de los organismos en estudio.

### ACTIVIDADES.

- Provocar desnutrición en los organismos por el método de aumento en el número de camada (202).
- Realizar curvas de crecimiento (día vs peso) para cada uno de los lotes controles y experimentales.
- Implementar técnicas de manejo de los organismos en estudio que permitan minimizar los efectos del estrés
- Aplicar programas de ejercicio físico (natación) en los organismos previamente seleccionados.

-Determinar el peso de los músculos gastrocnemios en organismos previamente seleccionados, de los grupos control y experimentales.

-Determinar el peso del hígado y cuantificar los niveles de glucógeno y lípidos totales.

## Material y método.

El bioterio general de la E.N.E.P. Iztacala proporcionó como sujetos de experimentación ratas (*Rattus norvegicus*) variedad wistar que fueron utilizadas como pies de cría. Las hembras se programaron para su reproducción sincrónica, de acuerdo al método propuesto por Hafez (204).

Una vez obtenidas las camadas se ajustó el número de crías para formar dos lotes:

Lote 1 o control: con 8 crías por camada.

Lote 2 o experimental de animales desnutridos: con 14 crías por camada (202).

Los organismos se mantuvieron bajo las mismas condiciones de temperatura, fotoperíodo, y superficie.

A partir del día 11 postnatal se realizaron pruebas somatométricas diariamente, que consistieron en pesar, con precisión de 0.1 g, a cada una de las crías. Con los pesos registrados se realizaron curvas de crecimiento para cada lote.

El mismo día 11 postnatal, fueron seleccionados al azar y marcados la mitad de los elementos de cada uno de los lotes. Los organismos marcados fueron sometidos a 20 minutos de ejercicio diario (natación), con el objeto de establecer si el grado de actividad de las crías provocó alguna alteración física y/o funcional (185). El programa de ejercicio se siguió hasta 24 horas antes del sacrificio. El día anterior al sacrificio (días 20, 22, 24, y 26 de edad) las crías fueron confinadas en cámaras oscuras (12 horas previas al sacrificio) minimizando los procesos de estrés, además se les suministró agua conteniendo el hipnótico Neurinase-genevrier (Dietilmalonilurea sódica y extracto blando de valeriana) a una

dosis de 1 mg al día, es un neurosedante e hipnótico de baja potencia indicado en ansiedad simple, tensión nerviosa e insomnio. Previamente, se había pesado a cada organismo para dosificar adecuadamente el hipnótico. (205). El día del sacrificio se efectuaron las siguientes actividades:

1) Prueba de tolerancia a la lactosa, se realizó 3 horas antes del sacrificio mediante el método de Dornphy modificado (127; 35).

2) Se anestesiaron los organismos dentro de la cámara oscura (206) con ethrane (enflurano, 205). Posteriormente se trasladaron a un quirófano y la anestesia se mantuvo mediante un sistema cerrado, fig 7.

3) Se realizó la disección de ambos músculos gastrocnemios.

4) Se determinó el peso del material muscular, usando una balanza de vernier (Ohaus, precisión= 0.01 g) Los músculos fueron colocados en solución amortiguadora de fosfatos con pH de 7.3, y se congelaron inmediatamente utilizando un baño de hielo seco (207) para su posterior procesamiento.

5) Aún bajo los efectos de la anestesia, los organismos fue sacrificados por decapitación, y la sangre colectada en tubos de ensayo conteniendo 0.1 ml de E.D.T.A. al 10%, para las pruebas hematológicas.

6) Para la cuantificación de glucógeno y lípidos en el hígado, se extrajo y se pesó inmediatamente este órgano en la balanza de vernier. Se le colocó en 10 ml. de una solución salina fisiológica para su congelación y posterior procesamiento.

7) Se determinó la cantidad de calcio en las heces fecales. (127; 39), fig. 8

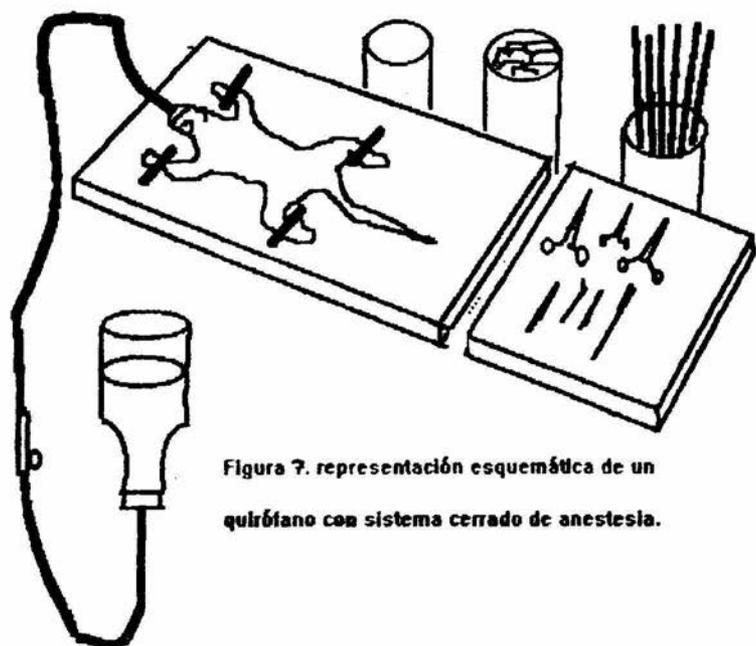
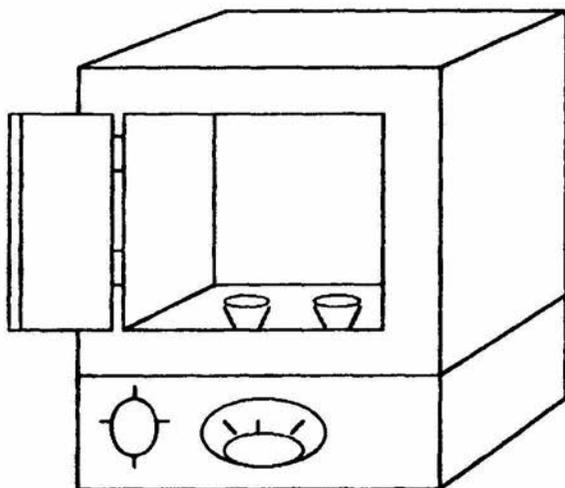


Figura 7. representación esquemática de un quirófano con sistema cerrado de anestesia.



**Reproducción de una Mufla con la cual se incineraron las heces fecales para la cuantificación de calcio.**

I. Con la sangre colectada se realizaron las siguientes pruebas hematológicas y de química sanguínea que coadyuvaron a evaluar el estado nutricional.

I.1 Pruebas hematológicas.

I.1.1 Medición del hematócrito (127)

I.1.2 Cuantificación de hemoglobina en sangre (127)

I.1.3 Conteo leucocitario (127)

I.2 Pruebas químicas:

En todas las determinaciones se utilizó el plasma, separado por centrifugación a 2,500 rpm / 15 min en una centrífuga DAMON/IEC DW.

I.2.1 Medición de la concentración de hierro (Método de Wong, modificado; 127).

I.2.2 Determinación de las proteínas totales plasmáticas por el método de Biuret (78; 127).

I.2.3 Valoración de los niveles de albúmina por el método del verde de bromocresol, (135).

I.2.4 Cuantificación de la concentración de calcio sérico por el método del ácido cloránico (127).

## II Procesamiento del músculo gastrocnemio.

El músculo de menor peso de cada organismo fue utilizado para la cuantificación de:

II.1 Nitrogeno total muscular por el método de micro Kjeldahl. (209).

El otro músculo se maceró con 6 ml. de la solución amortiguadora de fosfatos (pH: 7.3) 0.1 M, usando un homogenizador de tejidos (tubo de Griffith); que se mantenía en hielo para que estuviera a una temperatura de 4° C. Del homogenizado se tomaron 2 ml. para la:

II.2 Cuantificación de proteínas musculares solubles por el método de Biuret (105).

II.3 La cuantificación de las proteínas musculares insolubles (fibrilares) se hizo de manera indirecta, restando de los valores obtenidos para proteínas totales los valores de proteínas solubles.

II.4 Cuantificación de los valores de creatina y creatinina presentes en el músculo gastrocnemio por el método de Jaffe (185; 127). Los valores obtenidos en la prueba de creatina fueron restados a los valores de creatinina para obtener el valor real de creatina, ya que el valor encontrado representa el valor de creatina más creatinina.

El homogenizado sobrante fue centrifugado a 18,000 rpm. durante 40 minutos, a 4C°. en una ultracentrífuga Beckman modelo J-21B. En el sobrenadante se determino la actividad de la creatina-cinasa. (CPK).

II.5 Determinación de la actividad de la CPK.

Para esta determinación se utilizó la creatina-fosfato como sustrato de acuerdo a la reacción descrita por Lohman (111), fig 9. La aparición de  $\text{NADP}^{H^+} + \text{H}^+$  en la

la mezcla reactiva se detectó utilizando un espectrofotómetro a una longitud de onda de 360 nm y un kit monotest-b-CK-nac-activado-UV de Lakeside.

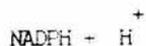
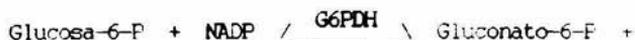
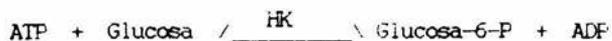
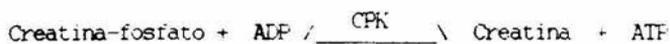


Fig. 9

Nota: Unidad internacional de actividad enzimática es la cantidad de enzima que cataliza la conversión de un micromol de sustrato por minuto en condiciones específicas: U.I. =  $16.7 \times 10^{-8}$  katal (k) Unidad enzimática en moles por segundo, definida por el sistema internacional :  $1 \text{ k} = 6.6 \times 10^9 \text{ U}$

### III Procesamiento del hígado.

III.1 Extracción y cuantificación de glucógeno en hígado por el método de Nelson-Somogy modificado (120; 39).

III.2 Extracción y cuantificación de lípidos totales presentes en el hígado (103; 39).

IV. Determinación de la concentración de calcio en heces fecales, por el método del ácido cloranílico, modificado (127; 39; 100)

V. Análisis estadístico. Para el análisis de los resultados se aplicó una prueba de análisis de varianza (ANOVA) multifactorial, para lo cual se utilizó el programa de computación SPSS+. En todos los casos se consideró significativa la diferencia cuando  $p < 0.05$  (se realizó una prueba de Fisher para tener una mayor seguridad en los resultados), con un  $\alpha = 0.05$ .

## Resultados y Discusión.

El crecimiento es una característica propia de los organismos vivos, y es definida, como el incremento correlativo de la masa del cuerpo en intervalos determinados de tiempo y en una forma característica de las especies (129). En el crecimiento

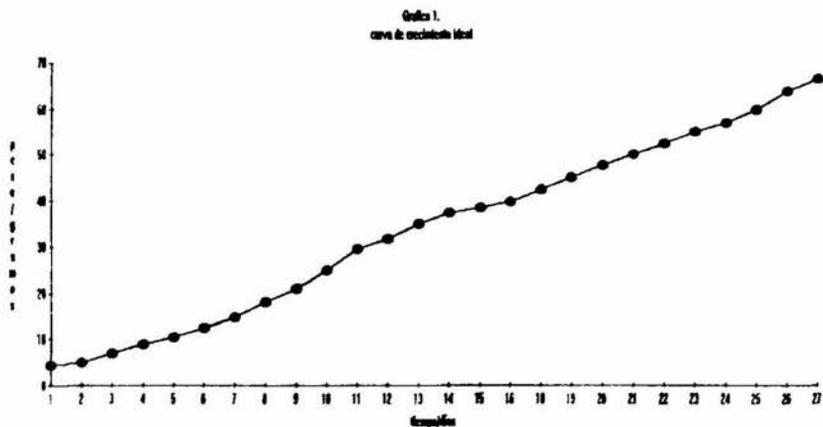
existen eventos los cuales hemos dividido en tres etapas principales que son:

a) Antes del crecimiento: En la cuál se registra una elevada actividad en la división celular. De acuerdo con Winick y Noble (198), existe un incremento en las cantidades de DNA, esto se refleja en gran actividad de síntesis.

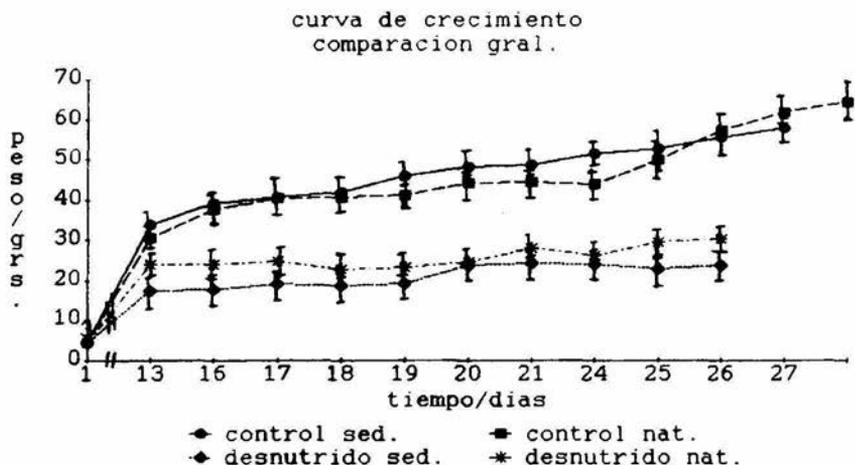
b) Durante el crecimiento: Existe el agrandamiento celular indicado por sus altos niveles de síntesis de proteína, las cuales contribuyen en el incremento del peso corporal (210).

c) Fin del Crecimiento: Podemos considerarlo, cuando un órgano llega a su peso límite de una cantidad constante en proteínas, y sólo se efectúan procesos de recambio.

De acuerdo con lo anterior en la gráfica número 1, que corresponde a una curva de crecimiento para un grupo en condiciones óptimas y en la gráfica 2 para los grupos controles.



GRÁFICA 1. DONDE SE MUESTRA UNA CURVA DE CRECIMIENTO PARA LOS PRIMEROS DIAS POSTNATALES PARA LA RATA (TOMADO DE BEASTALL, 9).



Se muestra claramente un aumento elevado y constante en peso desde el día 0 al 13 debido a la ingesta mantenida de alimento y a la poca actividad física de los organismos, donde el gasto energético se reduce a metabolismo basal, lo cual se traduce en una elevada síntesis de proteína, además durante este periodo existe un crecimiento sostenido de órganos como pulmones, huesos, hígado, etc. a partir del día 14 y hasta el 20, se observa que la ganancia en peso continúa debido principalmente a que en esta edad ya los organismos son independientes e inician su actividad física, como la exploración de su entorno, entre los días 22 y 24 existe un crecimiento sostenido esto lo atribuimos a que el porcentaje de alimento sólido y su aprovechamiento van en aumento, durante la última etapa (día 25-27) se da el fenómeno de un destete total y de un aprovechamiento máximo del alimento sólido que redundará en una ganancia en peso.

Al nacimiento las crías tienen un promedio en peso corporal de 4.5 g, al ajustar la camada a 14 organismos posiblemente la ingesta media de alimento por individuo disminuyó.

La leche es el único alimento disponible, por lo que las crías presentaron alteraciones fisiológicas, se adaptaron a las bajas cantidades de alimento que ingerieron lo que repercutió principalmente en su crecimiento, se observa que los grupos desnutridos presentan un patrón similar que la curva obtenida a partir de los grupos control, con la diferencia que la tasa de crecimiento es mucho menor en los organismos desnutridos, esto se atribuye a que cuando hay deficiencia en proteínas se afecta directamente el crecimiento, es decir cuando no hay reserva proteica suficiente existe una disminución en la talla; Winnick y Noble (198) reportan que cuando hay una carencia de proteínas en ratas lactantes, el crecimiento en ellas se trunca, considerando que las ratas lactantes consumen de 2 a 4 veces energía en relación a una hembra adulta. Por su parte Dollinger (211), reporta que en condiciones de restricción dietética, existe una disminución permanente en el crecimiento de las ratas, ya que observó que durante las 3 primeras semanas de vida, al provocarles desnutrición severa y realimentarlas, el proceso puede ser reversible, esto nos sugiere que en nuestro modelo, no hay reversión del proceso de desnutrición antes del día 27 a pesar de que el consumo de alimento sólido es ya la fuente principal de alimento, ya que los periodos de aumento sostenido de las ratas en crecimiento son mucho más prolongados.

Los organismos desnutridos presentan sus primeros intentos de ingerir alimento sólido en el día 19 postnatal y entre los días 20 y 21 inician su alimentación de tipo sólido manteniéndose constante su peso hasta el día 27. Cabe mencionar que en el cambio de alimento, existe un crecimiento, esto se debe a una leve recuperación, sin embargo no se puede considerar que exista reversibilidad completa antes del día 27.

II. La cuantificación de diversos parámetros como: biometría hemática, química sanguínea, valoración de los niveles hepáticos de glucógeno y lípidos, son más completos y confiables en la valoración del estado nutricional de los organismos. Los resultados de la biometría hemática se muestran en la tabla No.-2. en la cual se observa que para los valores de hematócrito, hemoglobina y hierro, se registraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos control y desnutrido con un  $\alpha=0.05$ . Observamos que conforme aumenta la edad, se incrementan los valores de hematócrito, hemoglobina y hierro. para ambas variables (desnutridos y ejercicio) y los controles.

Tabla 2.

	$\bar{X}$ ARITMETICA								ANOVA	
	EDAD (días)				TRATAMIENTO				EDAD	TRATAMIENTO
	21	23	25	27	CS	CN	DS	DN		
Hb (g/dl) +/-	6.92 1.07	8.21 0.89	9.97 0.70	11.38 1.0	11.23 1.4	11.56 0.93	6.91 0.83	7.62 0.70	0.12	0.00
Hto (%) +/-	22.4 2.08	25.9 1.6	27.6 1.3	29.13 1.05	32.91 1.89	32.69 2.0	20.81 1.70	20.21 3.0	0.12	0.10
Fe (µg/100ml) +/-	23.3 2.9	27.7 1.5	33.6 2.0	38.1 3.0	37.71 0.80	38.05 0.76	23.31 1.50	25.01 2.0	0.102	0.10
Leu (mm <sup>3</sup> ) +/-	5674 103.4	5111 114	4553 125	3020 150	7617 215	9209 198	3740 314	4400 207	0.12	0.093
Prot (g/100ml) +/-	6.00 0.34	5.94 0.26	6.34 0.50	6.01 0.30	7.68 0.34	6.95 0.40	5.70 0.00	5.54 0.24	0.012	0.12
Alb (g/100 ml) +/-	3.46 0.42	3.67 0.35	3.51 0.50	3.70 0.70	3.91 0.25	4.04 0.42	3.24 0.02	3.31 0.36	0.001	0.10
%g (%) +/-	2.56 0.92	2.31 0.00	2.77 0.02	2.24 0.00	3.79 0.25	3.50 0.42	2.11 0.02	2.34 0.36	0.00	0.10
A/g +/-	1.37 0.75	1.59 0.65	1.34 0.09	1.06 0.63	2.40 0.15	2.07 0.21	1.46 0.11	1.62 0.23	0.00	0.275
Ca (mg/dl) +/-	15.8 3.2	15.6 2.6	15.4 2.9	15.3 4.0	16.9 1.2	21.6 2.0	10.2 1.5	13.3 2.0	0.015	0.12

Tabla que nos muestra los resultados de parámetros sanguíneos, donde se pueden apreciar las medias aritméticas tanto de los tratamientos como de las edades, las desviaciones estándar y los resultados de la ANOVA expresados como f (por prueba de Fisher) con un  $\alpha=0.05$   
 cs=control sedentario, cn=control natación, ds=desnutrido sedentario dn=desnutrido natación.

En base a los resultados obtenidos proponemos: Que el aumento de los valores de hemoglobina, hematócrito y hierro, conforme aumenta la edad, esta relacionado con lo expresado por Lynch (127), Guvton (69), Mavhard (129). Los cuales coinciden en señalar que el volumen sanguíneo esta sumamente relacionado con los tejidos corporales activos, es decir, cuando el organismo esta en la etapa de crecimiento, aumentan de tamaño sus tejidos corporales, esto provoca un incremento en el volumen sanguíneo y principalmente en la fórmula roja, ya que al aumentar la masa del tejido, hay mayor demanda de nutrimentos y de transporte de oxígeno y CO<sub>2</sub>, lo que provoca un estímulo a nivel de médula ósea aumentando su producción de elementos sanguíneos.

En el caso de los organismos control-sedentario, se presentaron las características antes mencionadas.

En el caso de los organismos desnutridos, se observa una gran disminución en sus concentraciones de hemoglobina, hematócrito, y hierro. Estos factores, en nuestros organismos se tradujo en anemia, aún cuando no determinamos el tipo de anemia, sugerimos que puede tratarse de anemia megaloblástica, y/o anemia hipocrómica microcítica. En el caso de anemia megaloblástica se debe a una deficiencia en vitamina B-12 y ácido fólico, esto promueve la producción de eritropoyetina en el riñón, que estimula la producción de eritrocitos los cuales requieren de histidina cuyo precursor es el ácido fólico para poder estimular la producción de eritroblastos en médula ósea (69).

Debido a que los animales no pueden sintetizar ácido fólico, ni adherir glutamato de ácido ptericoico, requieren folato en su alimentación. Una deficiencia induce a una producción muy lenta de eritroblastos. Esto acompañado de valores disminuidos en hierro y hemoglobina.

Por su parte la anemia microcítica hipocrómica, se debe principalmente a una deficiencia en la ingestión de hierro, observada en niños con regímenes

alimenticios pobres o que poseen una alimentación con leche por un tiempo muy prolongado, esto conduce a un balance negativo de hierro (102). En los alimentos, el hierro se presenta en forma de sales férricas  $Fe(OH)_3$  y el HCl del estómago, facilita su absorción. El hierro se encuentra en el organismo en forma de numerosas hemoproteínas como hemoglobina, mioglobina y citocromos.

De acuerdo con lo anterior los valores indicados por el análisis estadístico, nos señalan que los organismos sujetos al régimen de desnutrición tanto sedentarios como con ejercicio, se encuentran disminuidos en sus valores de hemoglobina, hematócrito y hierro; lo que les produjo anemia, la cuál es catalogada como una característica diagnóstica de la desnutrición (127; 69).

En la tabla 2 se observa la relación del recuento leucocitario en todos los grupos sujetos a experimentación, su análisis estadístico muestra una tendencia a la disminución de la media  $\bar{X}$  en el número de leucocitos por  $mm^3$  conforme aumenta la edad de los organismos, los grupos de organismos desnutridos presentan diferencias significativas estadísticas con respecto al tratamiento aplicado para los grupos control (sedentario y natación), se observa un valor superior que para los desnutridos. El valor del grupo control natación es superior al sedentario, caso contrario para los desnutridos donde el sedentario es superior, existiendo diferencias significativas (ANOVA) a un  $\alpha = 0.05$ .

Lynch (127), menciona que existe una variación de la fórmula blanca con la edad, así como una variación de los componentes de dicha fórmula (neutrófilos, polimorfonucleares, etc.) lo que significa que en el humano por ejemplo, al nacer existe un número elevado de leucocitos que va de los 10,000 a los 25,000  $/mm^3$ , al 1er. año se ajusta entre 8,000 a 15,000  $/mm^3$  y para los adultos es de 5,000 a 10,000  $/mm^3$ . además de que el porcentaje de la fórmula blanca varía, así. al nacimiento hay un número elevado de polimorfonucleares y se estabiliza entre los 7-14 días. La cifra normal de un adulto se alcanza a los 12 años aproximadamente.

Guyton (69); Lynch (127); Maynard (129) y Parker (215) mencionan que se presenta una leucocitosis debido a trabajo violento o sostenido, (además, en otras condiciones como estados de estrés ) como se presentó en el grupo control natación, sin embargo para el grupo desnutrido natación fue inferior el número de leucocitos por mm<sup>3</sup> (leucopenia) en relación con los sedentarios.

Por otra parte se sugiere que durante la desnutrición se reducen la capacidad fagocítica y la síntesis de anticuerpos de leucocitos. Esta situación se agudiza con el ejercicio por el alto grado de energía necesaria para el mismo y el bajo aporte de nutrimentos (Murray, 139).

#### II.1 Químicas Sanguíneas.

Los resultados obtenidos en la cuantificación de proteínas plasmáticas totales (Tabla 2) indican que la concentración de proteínas no varió con la edad. En cuanto al efecto de la desnutrición, el análisis reveló que hay una diferencia significativa entre los controles y los grupos sometidos a desnutrición, encontrándose en estos últimos bajas concentraciones de proteína plasmática total, en lo que se refiere al efecto de la variable de ejercicio, se encontró que tanto los controles como los desnutridos con actividad física presentaron mayores concentraciones de proteína total con respecto a los grupos sedentarios respectivos, sin llegar a niveles de hiperproteínemia.

Cabe mencionar que entre los grupos control y desnutrido con ejercicio, existió una diferencia estadísticamente significativa.

Estos resultados nos indican que los organismos sometidos a desnutrición ( sedentarios y natación) poseen hipoproteínemia que fue resultado del bajo suministro de proteínas.

Por su parte Murray (139) reporta que una disminución en las concentraciones de triptofano provoca vascularización corneal y alopecia; los bajos niveles de lisina producen caries dental y descalcificación ósea; en tanto que la deficiencia de

arginina disminuye la excreción de urea urinaria. citrato y orotato, en condiciones de bajas cantidades de histidina y metionina, hay acumulación de pigmentos de porfirinas.

De esta forma, los organismos sometidos a desnutrición presentan hipoproteïnemia que es otra característica del diagnóstico de desnutrición.

En lo que se refiere a la albúmina y globulinas plasmáticas, el análisis estadístico (Tabla 2 ) indica que la concentración no tubo variaciones entre las edades. Sin embargo las concentraciones de albúmina y globulinas están disminuidas en los grupos sometidos a desnutrición (sedentarios y con ejercicio), presentando ambos hipoalbuminemia.

En lo que respecta a los grupos sometidos a desnutrición los valores tanto de albúmina como de globulinas , revelan que presentan hipoalbuminemia, lo cual es un claro signo de desnutrición. Las bajas concentraciones de globulinas están presentes en cuadros clínicos de desnutrición (12).

Cabe resaltar que una disminución en la concentración de proteínas plasmáticas, especialmente en la albúmina provoca alteraciones en la presión osmótica coloidal del plasma, principalmente en la circulación menor, lo que puede producir edema.

Sin embargo; en los organismos sujetos a desnutrición, no se presentó ningún caso de edema, de acuerdo con Hemysfield (81) que propone una correlación entre los niveles séricos de albúmina en condiciones de desnutrición y el contenido de proteína no estructural del músculo esquelético.

En la evaluación de los efectos de la desnutrición y el ejercicio a nivel de calcio sérico, de los resultados obtenidos del análisis estadístico, (ver tabla 2), de la cual se observa, que no existen diferencias significativas entre las edades. Sin embargo se advierte una tendencia a disminuir las concentraciones conforme avanza la edad.

En relación con los tratamientos, si existen diferencias significativas, presentando una mayor concentración de calcio en los controles en relación con los desnutridos. considerando la variable de ejercicio, los organismos sujetos al mismo presentaron mayores cantidades de calcio en relación con los sedentarios (controles y desnutridos respectivamente). Cuando se presentan bajos niveles de calcio como en el caso de los organismos desnutridos, pueden existir diversas alteraciones en el organismo, Hasselbach (76) señala que las deficiencias de calcio producen lesiones a nivel de descalcificación y reducción de peso.

Greenberg (218) reporta que ratas en condiciones de hipocalcemia presentan un crecimiento retardado, disminución en el consumo de alimento, incremento en el valor del metabolismo basal, actividad reducida. Murray (139) por su parte establece que la concentración de calcio sérico está en relación con la concentración de albúmina plasmática, ya que gran parte del calcio se encuentra formando complejos con esta proteína, por lo que para establecer los valores reales debe cuantificarse también albumina, en el caso de los organismos desnutridos se observó hipoalbuminemia que coincide con bajas concentraciones de calcio sérico. Murray menciona que las concentraciones de calcio sérico bajas son características de síndrome de malabsorción.

Bernhart et. al. (219) realizando mediciones en fósforo determinaron que una deficiencia en el mismo produce pocas alteraciones características, entre ellas que hay reducción de peso y menciona que la cantidad de fósforo en relación con el calcio es 1:2. Por su parte Greenberg y Cuthbertson (218), reportan que la deficiencia de cloruros produce un crecimiento pobre así como actividad anormal del glomérulo y túbulos renales provocando una reducción drástica de excreción urinaria, también reportan falta de apetito, disminución de nitrógeno corporal, gran consumo de agua y un gran aumento en el calor corporal.

III Hígado.

Los resultados del análisis estadístico muestran que hay diferencias significativas en la cantidad de lípidos totales para cada una de las edades de todos los grupos. esto se demuestra comparando las medias y la ANOVA (tabla 3). en cambio para los tratamientos. se observa un incremento de la cantidad de lípidos totales para los grupos desnutridos con respecto a los controles, pero además. los grupos con natación mantienen un gran incremento sobre los grupos controles, con la prueba de ANOVA se comorueba esto. En el caso del peso hepático. se observó un incremento de peso conforme avanza la edad en los tratamientos; los grupos sedentarios tienen un peso superior a los ejercitados, y los bien nutridos sobre los desnutridos, los mismos resultados se observan para la cantidad de glucógeno por cada gramo de tejido cuya concentración aumenta conforme avanza la edad y es superior en controles sobre desnutridos, además de cifras superiores en sedentarios sobre ejercitados. Se aplicó una ANOVA con un  $\alpha=0.05$ .

Tabla 3.

	X ARITMETICA								ANOVA	
	EDAD (días)				TRATAMIENTO				signif. de f	
	21	23	25	27	CS	CM	DS	DN	EDAD	TRATAMIENTO
Lip. Tot. (%) +/-	2.7 0.91	14.58 1.21	37.12 3.24	1.22 0.54	4.61 0.32	7.57 1.23	7.45 1.56	29.95 3.56	0.106	0.124
Peso Hep. (g) +/-	1.3 0.21	1.33 0.16	1.62 0.28	2.01 0.58	2.05 0.12	1.87 0.28	1.55 0.16	1.12 0.28	0.07	0.12
Gluc (mg) (g/dl) +/-	0.56 0.06	0.53 0.10	0.56 0.08	0.71 0.12	0.86 0.10	0.61 0.06	0.43 0.05	0.25 0.06	0.00	0.10

Tabla que nos muestra los resultados de las cuantificaciones en hígado tanto para peso, lípidos totales y glucógeno por gramo de tejido.

cs=control sedentario, cm=control natacion, ds=desnutrido sedentario, dn=desnutrido natacion

Los resultados obtenidos nos indican que en condiciones de desnutrición hay mayor concentración de lípidos, esto concuerda con lo mencionado por Guyton (69), que el hígado tiene grandes cantidades de triglicéridos durante el estado de inanición. Hahn (210) calculó que la concentración de ácidos grasos en roedores aumenta durante la inanición, menciona que existen cambios metabólicos adaptativos, en los cuales primero se consume más carbohidratos y van aumentando las grasas ( en adultos es del 26% y en crías es del 46%). Existe también un bajo valor de gluconeogénesis, (Shell, 172). Por su parte Waterlow y Steephen (216), mencionan que durante la desnutrición existen cambios rápidos, demostrando que en el hígado, las ratas pierden el 30% de proteínas, aunque no ha sido establecido el porqué. Lo cuál concuerda con los resultados de nuestro modelo, esto se podría explicar por la baja actividad de enzimas de la oxidación de ácidos grasos ( $\beta$ -oxidación), la cual se realiza en la mitocondria, en tejidos periféricos en presencia de carnitina y carnitina-acil- transferasa produciendo  $CO_2$  y cuerpos cetónicos. Pollak (150) encontró que el número de mitocondrias en el hígado de roedores bajo tratamiento de desnutrición es pequeño y reporta que poseen bajos contenidos de carnitina y que la actividad de carnitina acil transferasa también es baja. Por otro lado Smith (171) encontró que la lipogénesis en estado de desnutrición es elevada y lo atribuyó a que la actividad de algunas enzimas que intervienen en la síntesis de ácidos grasos (la citrato unidora -que es una proteína multienzimática, con 6 enzimas- acetil Co. A carboxilasa en presencia de biotina y ácido graso sintetasa) se encuentran elevadas en rata en estado neonatal y desnutrida, reportó también un aumento en el tejido adiposo. Young y Stother (199) trabajaron con ratas alimentadas con dietas hipoprotéicas durante 17 semanas, encontrando que el peso hepático era menor en los organismos sometidos a la dieta, además de que la concentración de lípidos totales por gramo de tejido era mucho mayor en los grupos sometidos a la dieta hipoprotéica.

En lo referente a los grupos sometidos al programa de ejercicio se encontró que poseen mayor concentración de lípidos totales con respecto a los sedentarios. Esto posiblemente se puede deber a que los organismos utilicen únicamente como fuente energética glucógeno aunado con la baja actividad de las enzimas (lipasa) que intervienen tanto en la oxidación de ácidos grasos como en la lipólisis. Por otra parte se obtuvo bajo peso hepático y bajas concentraciones de glucógeno, sugerimos que este comportamiento en el modelo se debe también a un mecanismo adaptativo; en donde los excesos de glucógeno en el caso de los organismos controles-ejercicio significó un balance positivo, el cual se almacenó a través del metabolismo intermediario en forma de lípidos los cuales poseen mayor eficiencia energética que los carbohidratos y proteínas.

En tanto que las bajas cantidades de glucógeno de los organismos desnutridos-ejercicio (tabla 3), pueden deberse a alteraciones de orden enzimático de acuerdo con Pinnes (148) quien menciona que las células hepáticas en organismos sometidos a desnutrición y carrera continua no poseen la actividad de la enzima glucógeno-sintetasa, la cual registra una actividad que comienza a aparecer después del día 16 en las ratas y a partir de esa edad los contenidos de glucógeno tienden a aumentar temporalmente.

Cabe mencionar que otros factores juegan un papel importante en la síntesis de glucógeno entre ellos, Wicks (195) menciona la influencia de los glucocorticoides en la formación de glucógeno hepático, y ha sugerido que los glucocorticoides inducen la formación de la glucógeno-sintetasa además de la adrenalina.

Pruett (151) estableció que durante el ejercicio prolongado en estado de inanición: existe una disminución repentina en los niveles de glucosa sanguínea, la hipoglucemia induce a una respuesta del sistema nervioso central, y dentro de un corto periodo ya hay una elevación de los niveles de insulina plasmática como respuesta. Se ha comprobado que en estado de inanición hay una activación de la

fosforilasa y gran producción de glucosa proveniente del glucógeno para mantener los niveles normales de glucosa sanguínea, esto se debe a un control hormonal.

### III MUSCULO

Peso muscular.

Con respecto al peso muscular, observamos en la tabla No. 4, un incremento en peso conforme fue avanzando la edad, tanto en los grupos controles como en los desnutridos. En lo que se refiere a los tratamientos, existieron diferencias significativas entre ellos, ya que los grupos controles presentaron mayor peso muscular en relación con los lotes desnutridos, cabe señalar que, además se registró menos peso en los grupos sedentarios comparándolos con los lotes sometidos a ejercicio, para ambas condiciones establecidas (desnutrición y bien alimentados)

Tabla 4.

	X ARITMETICA								ANOVA	
	EDAD (dias)				TRATAMIENTO				signif de f	
	21	23	25	27	CS	CN	DS	DN	EDAD	TRATAMIENTO
Peso Musc (g) +/-	.123 .020	.160 .018	.194 .011	.237 .025	.2322 .0195	.2069 .0065	.1218 .0100	.1208 .0110	0.07	0.12
Crea tina (mg/dl) +/-	2.76 .850	2.02 .648	2.7 .8	2.66 .875	4.27 0.25	1.01 0.48	3.1 0.32	3.57 0.26	0.00	0.10
Crea tina (mg/dl) +/-	.339 .089	.1400 .0183	.2017 .0054	.4667 .0098	.3257 .0089	.1904 .0110	.3697 .0125	.2751 .0069	0.12	0.10
Prot l/gr (ug/g) +/-	100 15	132 10	145 10.9	197 19	131 12	110 10	115 8.5	83 10	0.10	0.20
Nitr l/gr (ug/g) +/-	171 12	126 15	90 9.2	75 10.3	117 15	149 13	82 9	162 14.5	0.12	0.125

Tabla que nos muestra los resultados de medias aritmeticas para las diferentes cuantificaciones realizadas el musculo gastrocnemio.

#### Proteínas solubles musculares.

En las proteínas solubles musculares se observó (tabla 4) que las medias aritméticas nos indican un aumento en la concentración de proteína muscular soluble conforme aumenta la edad de todos los organismos. En el caso de los tratamientos se observa que los grupos controles tienen mayor cantidad de proteína que los lotes desnutridos y considerando a ambos, los grupos sedentarios registraron una disminución en relación con los grupos sometidos a ejercicio.

#### Nitrógeno total muscular.

La cuantificación de nitrógeno total por gramo de tejido, registrado en la tabla No 4, nos permite observar una notable diferencia con los anteriores parámetros mencionados, en función con la edad, ya que conforme avanza la edad va disminuyendo la concentración de nitrógeno total en el músculo. Por lo que respecta a los tratamientos, de acuerdo con el análisis estadístico aplicado (ANOVA), existen diferencias significativas, como podemos apreciar en la tabla antes mencionada, los valores de los grupos sometidos a desnutrición y ejercicio, son significativamente superiores al resto de los valores obtenidos del total de los lotes del experimento; cabe señalar que los valores registrados para los grupos en condiciones de desnutrición y sedentarismo son los más bajos de todos los lotes experimentales. En lo que respecta a los grupos controles tanto en condiciones sedentarias como con ejercicio, no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

#### Concentración muscular de creatina y creatinina.

La tabla 4, muestra las concentraciones musculares tanto de creatina como de creatinina. Para ambos metabolitos no se presentaron diferencias significativas entre la concentración muscular y la edad de todos los organismos del experimento.

sin embargo se registró un aumento significativo en la concentración de creatina en los lotes desnutridos en relación con los grupos controles. También hubo diferencias entre los tratamientos, hay un incremento en la concentración de creatina muscular en los grupos desnutridos sometidos a ejercicio en relación con los lotes sedentarios. En lo que respecta a la concentración muscular de creatinina, en estos lotes desnutridos se registró una disminución significativa con respecto a los grupos controles; sin embargo para los tratamientos de los grupos desnutridos no existieron diferencias significativas entre los lotes sedentarios y los sometidos a ejercicio. La concentración de creatinina entre los tratamientos de los grupos controles tanto para los lotes sedentarios como en condiciones de ejercicio no tienen diferencias significativas. Por último, en lo que respecta a la evaluación de la concentración de creatina muscular, no se registraron diferencias estadísticamente significativas entre los lotes controles tanto en grupos sedentarios como bajo el tratamiento de ejercicio.

### Actividad enzimática de la fosfocreatina cinasa (2.7.3.2)

La creatina cinasa es catalogada como una enzima de gran valor en la evaluación del funcionamiento muscular que refleja de manera confiable los cambios bioquímicos ocurridos durante la actividad muscular, además de encontrarse en altas concentraciones dentro del músculo esquelético, es decir es considerada un marcador de actividad bioquímica muscular. El análisis estadístico (ANOVA) aplicado a la actividad de la enzima de las muestras musculares de los diferentes lotes del experimento se muestran en la tabla 5, en la cuál podemos observar lo siguiente: Conforme los organismos aumentaron en edad, presentaron una disminución en su actividad enzimática. Los lotes sometidos a ejercicio tuvieron actividad enzimática más elevada en relación con los grupos sedentarios, a su vez los grupos desnutridos tuvieron mayor actividad enzimática en relación con los lotes controles y a su vez los organismos desnutridos sometidos a ejercicio mostraron la más elevada actividad enzimática de todo el experimento.

Por lo que se estudió la cinética enzimática para estandarizar los siguientes parámetros: temperatura, pH, concentración de la enzima, picos máximos de densidad óptica (Scan). Cabe señalar que debido a las condiciones de trabajo no fue posible determinar la cinética en función de la concentración del sustrato y activadores ó inhibidores de la reacción. Se trabajó bajo las condiciones experimentales óptimas, las cuáles presentamos en la tabla 6.

Tratamiento:	Control sed.	Control mat.	Desnut. sed.	Desnut. nat.	
21	25512.103 +/- 630.00	27299.347 +/- 169.23	26040.881 +/- 645.36	32152.819 +/- 480.0	ANOVA f=0.00 α=0.10
23	23274.107 +/- 590.0	25061.351 +/- 615.0	24602.885 +/- 526.2	29914.823 +/- 510.12	ANOVA f=0.00 α=0.10
25	22359.624 +/- 496.23	24146.868 +/- 520.23	23688.402 +/- 489.2	28999.54 +/- 489.00	ANOVA f=0.00 α=0.10
27	20464.561 +/- 520.00	22251.805 +/- 510.0	21793.339 +/- 592.21	27104.477 +/- 500.5	ANOVA f=0.00 α=0.10

Tabla 5. Actividad enzimática específica de la CPK del músculo gastrocnemio de la rata (los resultados se dan en Unidades internacionales por cada miligramo de proteína, U.I./mg PROT.).

CONDICIONES	TEMPERATURA	pH	SCAN	COND. DE ENZIMA (DIL.)
LABORATORIO	25°C	7.3	345nm	100 microlitros

TABLA 6. CONDICIONES OPTIMAS DE TRABAJO PARA LA ACTIVIDAD ENZIMATICA DE LA ENZIMA CREATINA. CINASA 2.7.3.2 CADA UNO DE ELLOS CALCULADO POR CINETICA ENZIMATICA.

El análisis de los cambios que sufren los músculos gastrocnemios durante su crecimiento, actividad física, alteraciones bioquímicas y fisiológicas, asociadas con el grado de nutrición del organismo, muestran una gran interrelación entre los factores que participan activamente en su desarrollo, por tal motivo, hemos decidido analizar de manera integral todos los parámetros medidos para el músculo. Los resultados obtenidos en función de los patrones de comportamiento registrados en el peso muscular, y la concentración de proteína soluble, en músculo gastrocnemio nos sugieren que existe un crecimiento en los músculos de los organismos de todos los tratamientos, en tanto que la concentración de nitrógeno sugiere que hay actividad de síntesis y recambio proteínico ya que el nitrógeno está presente como parte del esqueleto peptídico y está en moléculas como las purinas y pirimidinas, de gran importancia en la síntesis de proteínas y en la formación de moléculas como el AMP-c entre otras, que una vez degradadas pasan a formar parte de la poza de nitrógeno que está disponible para la síntesis de nuevas moléculas. Las concentraciones registradas sugieren que los organismos, en las primeras fases de crecimiento postnatal pudieran presentar alta actividad de síntesis proteínica, tanto para el crecimiento como para la proliferación celular; una vez alcanzados los niveles máximos para una edad determinada declina esta síntesis proteínica: lo anteriormente descrito concuerda con la ontogénesis del músculo gastrocnemio, el cual es un músculo par cuyo número de fibras aparece durante el periodo fetal y prelactante, es en esta etapa cuando la proporción de agua se encuentra elevada en relación con la sustancia seca (64). El músculo gastrocnemio tiene su máximo crecimiento en el periodo de postdestete, durante el cual se incrementa el peso, longitud, nitrógeno activo y pasivo (168). El porcentaje de agua disminuye en relación con la sustancia seca (199). Existen diversos factores que pueden influenciar el crecimiento muscular así como la síntesis proteínica, la presencia de hormonas que pueden estimular el

crecimiento como la hormona del crecimiento (GH) la cual es esencial para la acumulación de DNA y proteína, puede provocar una rápida extensión en el músculo estriado lo que induce su crecimiento longitudinal. Además se ha reconocido su participación en el metabolismo del nitrógeno, carbohidratos, lípidos y algunos minerales, ya que incrementa el transporte de los aminoácidos hacia el interior de las células musculares por un mecanismo separado del efector de transporte. Cuando hay bajas concentraciones de esta hormona como en el caso de la desnutrición no hay respuesta celular de crecimiento (64; 63).

Otra hormona que interviene directamente en el metabolismo muscular es la insulina que puede inhibir la pérdida neta de proteínas musculares. Es decir tiene una acción anabólica dentro del músculo esquelético, en condiciones de deficiencia proteínica disminuye su concentración plasmática. Al incubar diferentes músculos con varias concentraciones de insulina, se encontró que el músculo gastrocnemio presenta más resistencia al ayuno en relación con los demás músculos.

Entre las hormonas que tienen efectos antagónicos a la síntesis de proteínas y subsecuentemente al crecimiento muscular se encuentran las hormonas esteroides que en altas concentraciones plasmáticas pueden actuar estimulando la pérdida de peso muscular, tienen acción opuesta a la insulina con respecto a su efecto neto en el metabolismo proteínico muscular; un ejemplo es el cortisol que a determinadas dosis puede interferir con el crecimiento normal de la musculatura en ratas jóvenes. (33; 56)

En el experimento se trabajó con dos variables muy importantes, la desnutrición y el ejercicio; en estado de desnutrición existe un balance desfavorable en nutrientes, a un déficit corporal el músculo responde aportando cerca del 50% de su reserva total de proteínas para mantener la homeostásis corporal, es decir debe producirse alimento en glucosa vía gluconeogénesis en hígado y riñón suficiente para alimentar al cerebro cuando menos en sus niveles basales y evitar trastornos

en este órgano. Con base en lo anterior esperábamos que los valores registrados para proteínas musculares y crecimiento en peso de los organismos desnutridos estuvieran por debajo de los valores encontrados para los organismos control, tal como sucedió. (158; 159)

Por otra parte, el crecimiento y la diferenciación del músculo estriado, el cuál está determinado genéticamente, el crecimiento del tejido se divide en tres fases: 1) Hiperplasia. Durante la cuál se incrementa el número de núcleos por fibra, así como aumento en la masa citoplasmática, la proliferación de núcleos es el resultado de la división de células satélite y fusión de los núcleos hijos dentro de las miofibrillas.

2) Hiperplasia-hipertrofia. En la cuál se presenta un incremento concomitante en el número de núcleos y el tamaño de las fibras.

3) Hipertrofia. Con el crecimiento en el tamaño de las células existentes sin cambiar el número de células. (109; 91)

Se han caracterizado tres tipos de fibra. El tipo I (fibras rojas) de sacudida lenta, el tipo IIA (fibras rojas y blancas) de sacudida rápida y el tipo IIB (fibras blancas) de sacudida rápida (84; 62; 63; 64; 157; 158; 159; 160; 161). El músculo gastrocnemio está considerado como un ejemplo de tejido con contenidos mixtos de fibras, posee como se revela por estudios histoquímicos, una distribución de las fibras, de tipo asimétrico, cada fibra muscular está colocada en forma paralela con otras fibras, formando un ángulo pequeño  $\beta$ . Además de tener una estructura bipennada lo que hace difícil la determinación del número de fibras. (26; 59; 109)

Otro aspecto de este estudio, consistió en conocer los efectos de la desnutrición en el desarrollo del músculo gastrocnemio, los pesos de los músculos de los lotes desnutridos son menores en relación con los controles, Sin embargo no podemos establecer si se debió o no a atrofia muscular. Diversas investigaciones reportan

que en condiciones de ayuno hay disminución en el diámetro de las fibras musculares, aunque el número de fibras permanece constante. (158; 159; 160; 161; 91; 81; 33)

Existe una posible adaptación de las fibras a la condición de desnutrición, aunque no se conoce que tipo de fibra es afectada. Inclusive se ha observado que hay una disminución de las fibras en un 20% en el músculo gastrocnemio. El análisis histoquímico realizado por Russell, revela que hay en este músculo una pérdida relativa y selectiva de las fibras de tipo IIB, Layman (109) describió los eventos que ocurren en el tejido muscular, en condiciones de ayuno prolongado. 1) Atrofia de fibras. 2) Un cambio en la interdigitación de las fibras musculares. 3) Fusión de fibras.

Existe una gran controversia en lo que se refiere al efecto del ejercicio, sobre todo, si es o no causa de hiperplasia. Se han realizado múltiples experimentos con el objeto de conocer el efecto del ejercicio, y se ha reportado que las fibras musculares exhiben un aumento en tamaño, lo que se ha asociado con la producción de material miofibrilar, aunque se maneja la posibilidad de que ciertos niveles de ejercicio sean los que puedan provocar hipertrofia e inclusive puede existir fusión de fibras; se menciona entre ellos a la natación, y la carrera (63; 67) . Por otra parte existen evidencias que sugieren que uno de los efectos de la inmovilidad es producir atrofia, pérdida de proteínas y sarcómeros en serie, debido a la reducción o pérdida de actividad de esos músculos lo que causa una disminución en el valor de síntesis de proteínas (tanto estructurales como no estructurales, la biosíntesis de las miofibrillas esta sujeta a un complejo control genético, para producir un filamento funcional del tipo I, que esta compuesto de una sola forma de actina, tropomiosina y un complejo de troponina necesita un mínimo de 5 genes estructurales. De acuerdo a la población de filamentos en el músculo esquelético, algunas proteínas de el filamento I pueden involucrar hasta 12 genes para su

síntesis). También un incremento complementario en los valores degradativos; estos eventos están posiblemente asociados con cambios cuantitativos en las proteínas existentes más que los cambios en la composición del músculo.

En nuestro modelo encontramos diferencias estadísticamente significativas que demuestran que el ejercicio aumentó la concentración de proteína y el peso muscular. Goldspink (63) señala que cuando la actividad es continua en el músculo posee altos valores de recambio proteínico, y que en caso de inmovilización existe pérdida de material miofibrilar. Menciona que a pesar de los cambios que sufre el músculo con la edad, los músculos compensan su crecimiento y como resultado del incremento de trabajo o ejercicio, nosotros no podemos establecer si el ejercicio causó o no hipertrofia o si el sedentarismo causó atrofia, sin embargo podemos sugerir que el ejercicio en el caso específico del programa de natación a que fueron sometidos los organismos, contribuyó al desarrollo del músculo gastrocnemio con relación a los grupos sedentarios.

En el caso del nitrógeno total no se encontró relación entre nuestros tratamientos, posiblemente debido a que el metabolismo proteínico es muy complejo así como su regulación, por un lado los aminoácidos gluconeogénicos forman parte de diversas biomoléculas circulantes en todo el organismo y si bien conocemos el aporte de proteínas musculares en caso de déficit, no empleamos marcadores específicos que nos permitan evaluar adecuadamente la síntesis y degradación de las proteínas ni el nivel donde se localizan estos. El análisis estadístico nos marca diferencias significativas en cuanto a la edad, ya que conforme avanza la edad disminuye la cantidad de nitrógeno. Cabe señalar que los estudios de balance de nitrógeno, realizados por Young (199) en músculo esquelético de ratas bajo el régimen de desnutrición, mostraron una retención elevada de nitrógeno, en las primeras fases del tratamiento y que esta retención declina paulatinamente. (6;199)

Los resultados obtenidos para las concentraciones de creatina y creatinina demostraron una relación inversa ya que cuando la creatinina presentó altas concentraciones, los niveles de la creatina fueron bajos. tal es el caso de los controles natación y los controles sedentarios. Cuando los niveles de creatina son altos los de creatinina son bajos, como es el caso de los lotes desnutridos y los sometidos al programa de ejercicio. Se sabe que la creatina existe en músculo, cerebro y sangre, tanto en estado libre como bajo la forma de fosfocreatina; la creatinina es el resultado de la deshidratación (anhidro) de la creatina y se forma en gran parte en el músculo por la deshidratación irreversible no enzimática de la creatina, la excreción de creatina en la orina de un organismo es constante por día y es proporcional a la masa muscular. En la síntesis de creatina intervienen directamente 3 aminoácidos que son la glicina, arginina y metionina. La primera reacción es la transamidación de la arginina a la glicina para formar guanidinoacetato (glucociamina), lo que ocurre sólo en el riñón; la síntesis de creatinina es completada por metilación de la glucociamina por la metionina activa en el hígado (139).

Los resultados que nosotros obtuvimos concuerdan con los reportados por Alonso (203), quien menciona que la concentración de creatina muscular se encuentra significativamente elevada en los animales desnutridos, observamos la presencia de concentraciones altas de creatina en los organismos sometidos a desnutrición y en los del régimen de ejercicio, que tuvieron las concentraciones de creatina más altas de todo el estudio. Se ha planteado previamente que durante la desnutrición la gran pérdida de peso muscular se debe fundamentalmente al decremento en la concentración de proteína muscular, y que tal disminución se puede asociar con el incremento del catabolismo de las proteínas musculares, lo cual pudo inducir un aumento considerable de la concentración de creatina muscular que es sintetizada a partir de los aminoácidos resultantes de la degradación proteínica (199). Nosotros

sugerimos que hay una adaptación a nivel de degradación proteínica, así como un proceso de recambio para la reutilización de moléculas como la creatina que permitan optimizar la energía, proponemos que existe una gran interrelación a nivel de biosíntesis de creatina, creatinina, ciclo de la urea y diversos metabolismos proteínicos tales como los de la arginina, ornitina y prolina. Dadas las condiciones de hipoproteïnemia que existen en los organismos desnutridos estos deben utilizar vías alternativas para obtener energía y optimizarlas al máximo para poder dosificar su utilización en el momento adecuado, como en el caso del ejercicio. En el experimento encontramos que el grupo desnutrido con ejercicio obtuvo los máximos niveles de creatina. Por lo que sugerimos que para este caso existe un alto nivel de adaptación a la desnutrición mediante la optimización de sus pocos nutrientes disponibles haciéndolos aprovechables para utilizarlos al máximo.

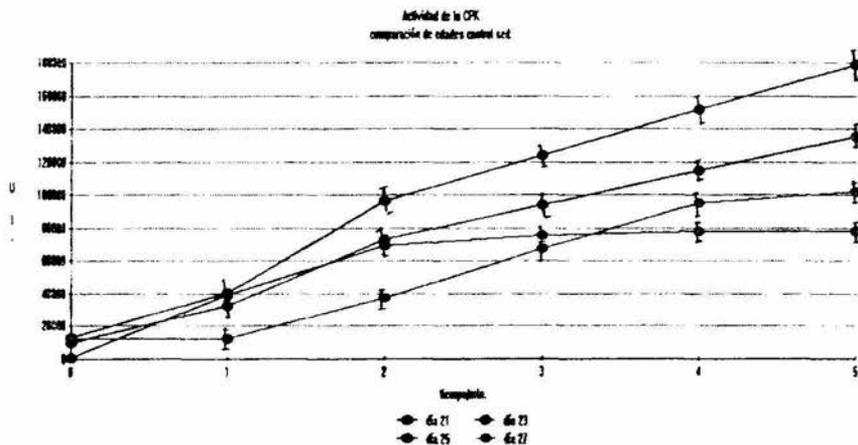
La fuente inmediata de energía para la contracción muscular es la hidrólisis del ATP. en el músculo en reposo, la proporción de ATP-ADP es elevada, esta relación se altera rápidamente durante la contracción. Dado que los mecanismos de contracción son muy rápidos existe un intervalo antes de que las señales metabólicas puedan alcanzar los sitios afectores y generar un incremento en el metabolismo basal. con el objeto de cubrir estos desfases temporales entre los requerimientos energéticos inmediatos y el retardo de la respuesta metabólica existe un reservorio energético en el interior del músculo que responde en primer término y restablece la proporción normal ATP-ADP.

En el músculo el reservorio de energía es un fosfógeno de alta energía (fosfato de creatina, PC), este reservorio emplea enzimas como la creatinquinasa para mantener una concentración adecuada de ATP, ADP y PC.

La creatina quinasa (CK o CPK) denominada trifosfoadenosinacreatina N-fosfotransferasa (2.7.3.2) con un PM de 80,000 daltones es considerada una

proteína, que posee dos subunidades, con las isoenzimas CK1, (CK-BB) CK2 (CK-MB) , CK-3 (CK-MM) y CK-m (mitocondrial) que tienen diversas codificaciones genéticas, estas diferencias quizás estén dadas por la existencia de múltiples loci genéticos. La creatina cinasa es una enzima celular ampliamente distribuida en los tejidos del organismo, su función fisiológica está asociada con la generación de ATP para los sistemas contráctiles o de transporte de acuerdo con la reacción de Lohman ya descrita previamente. Dicha reacción es dependiente del pH y a pH neutro se favorece la formación de ATP; cabe señalar que en nuestro experimento se trabajó a un pH 7.3. que marcó una cinética enzimática óptima para nuestras condiciones de trabajo.

Los resultados revelaron que conforme aumenta la edad disminuye la actividad de la enzima, esto ocurrió en todos los tratamientos; cabe resaltar que se encontró más elevada la actividad de la enzima en los organismos desnutridos y en los sometidos a ejercicio, tabla 5, gráficas 4-7.



graf. 3

En el caso de los organismos control (graf 3), la disminución de la actividad enzimática a medida que avanza la edad se puede atribuir a diversos factores como son: la consideración de que los organismos están en crecimiento y que aun llevan a cabo diferenciación fibrilar en el músculo, la disminución de la actividad enzimática se pudo deber a la diferenciación total. La cual se realiza por regulación nerviosa. André (3) reconoce que los efectos de la denervación siática en el músculo gastrocnemio es más pronunciado en las fibras del tipo II que contienen altos niveles de CPK, y que la neuroctomía indica que existió una redistribución y transición de las isoenzimas durante el desarrollo del músculo, el cual es regulado neurogénicamente. Goldspinck et. al. (62) analizan que la pérdida de la inervación disminuye el crecimiento, tales cambios pueden estar explicadas por un incremento en el valor de degradación proteínica; también mencionan (63) que el músculo esquelético posee profundos cambios en su composición, así como la regulación de la contracción y modificaciones de sus sistemas energéticos durante el crecimiento, además que la inmovilización promueve la pérdida de las sarcómeras en serie.

Otro factor puede ser el aumento en los reservorios corporales tales como el glucógeno hepático, los cuales permiten obtener múltiples fuentes de ATP disponibles para el músculo y de esta manera tener varias rutas metabólicas para cubrir las demandas energéticas.

El aumento de la actividad de la creatinacinasa de los organismos control sometidos al régimen de ejercicio se debe posiblemente a que al terminarse la reserva de ATP para la respuesta activa el músculo responde a un mecanismo de respuesta prolongada mediante la utilización de fosfágenos de alta energía para cubrir esta demanda; el mecanismo para la obtención de ATP, es explicado por el modelo de la lanzadera de creatina-creatinafosfato (3).

El ATP es generado primero por el metabolismo oxidativo en mitocondria (cadena respiratoria), el consumo de energía en el citoplasma causa la formación de ADP el cual va a la mitocondria, estimulando el consumo de oxígeno v la refosforilación de ADP a ATP el cual difunde a los sitios de utilización. fig 12.

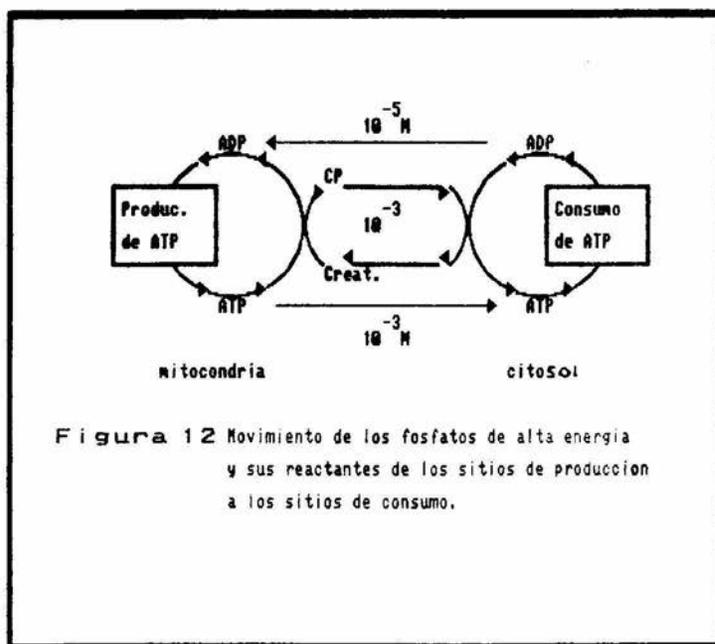
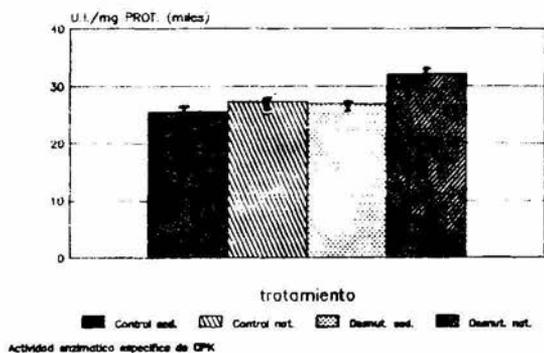
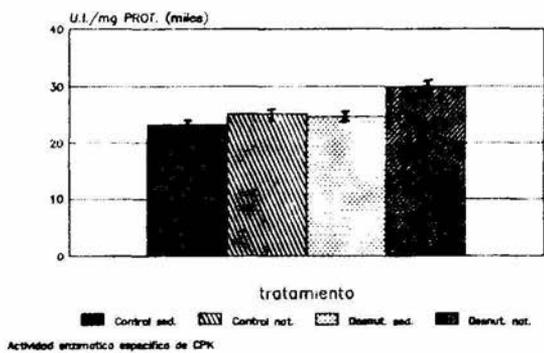


Figura 12 Movimiento de los fosfatos de alta energía y sus reactantes de los sitios de producción a los sitios de consumo.

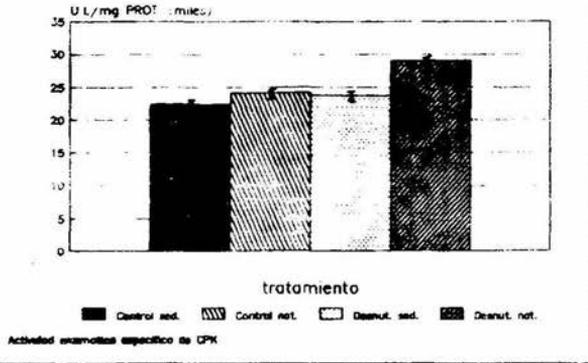
### Actividad enzimática de la CP día 21



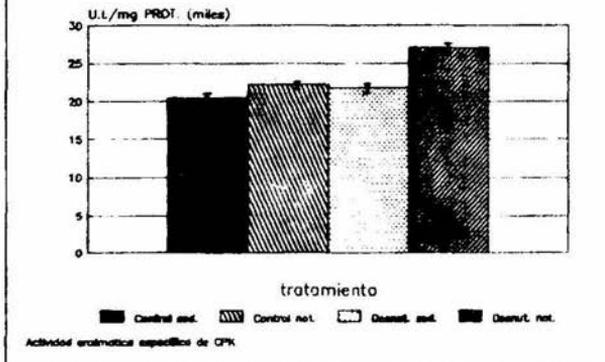
### Actividad de la CPK día 23



### Actividad de la CPK día 25

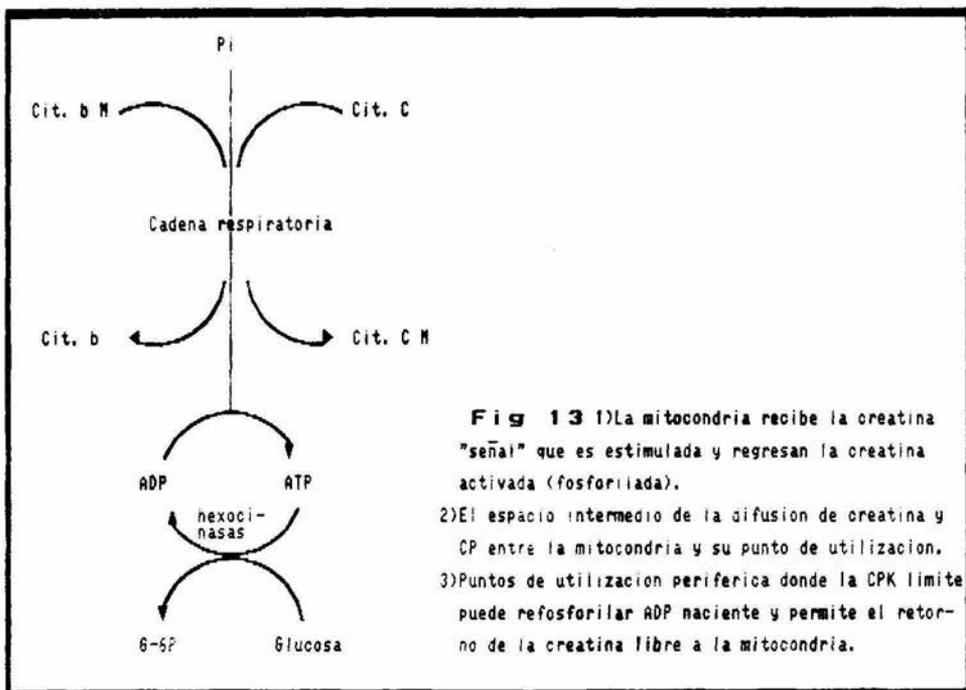


### Actividad de la CPK día 27



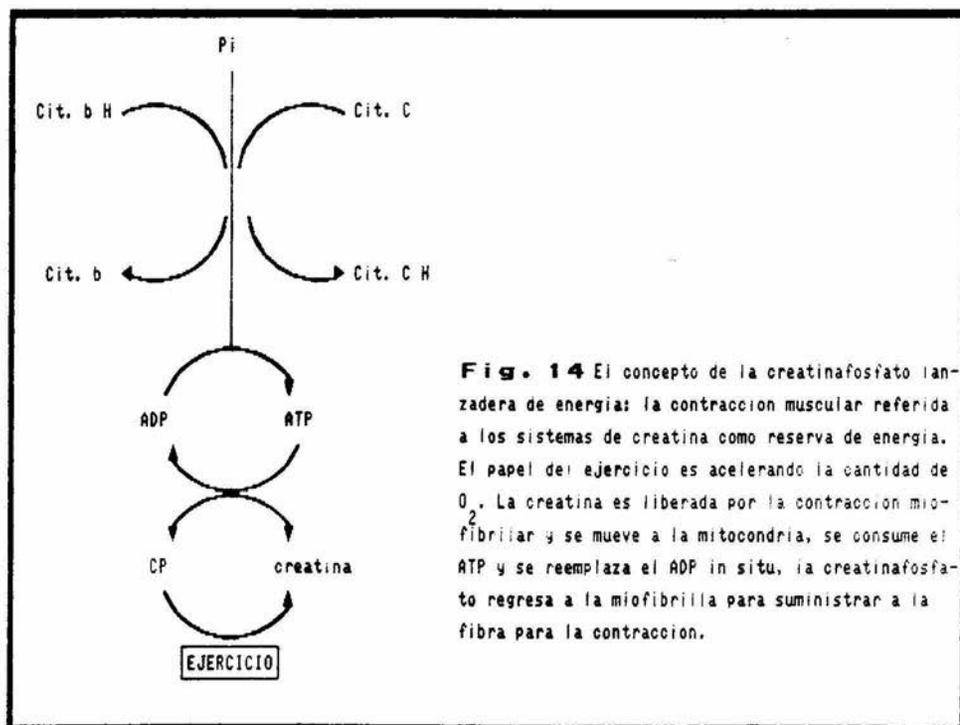
Diversos estudios de contracción muscular han demostrado que la actividad de las miofibrillas que obtienen su energía a través del ATP, es mucho mayor la actividad que el ATP disponible, la concentración de oxígeno, creatinafosfato y actividad de la CPK, se ven aumentadas por lo que el modelo de la lanzadera explica el mecanismo para la obtención del ATP necesario para la contracción muscular (3) (223)

El ejercicio causa una liberación de creatina a nivel de las fibras musculares contractiles, esta creatina, se mueve a la mitocondria donde el ATP recién formado puede producir creatinafosfato, y retornar al citoplasma, por otra parte la creatinafosfato se considera un sistema de control respiratorio, figuras 13 y 14.



**Fig 13** 1) La mitocondria recibe la creatina "señal" que es estimulada y regresan la creatina activada (fosforilada).

- 2) El espacio intermedio de la difusion de creatina y CP entre la mitocondria y su punto de utilizacion.
- 3) Puntos de utilizacion periferica donde la CPK limite puede refosforilar ADP naciente y permite el retorno de la creatina libre a la mitocondria.



**Fig. 14** El concepto de la creatinafosfato lanzadera de energía: la contracción muscular referida a los sistemas de creatina como reserva de energía. El papel del ejercicio es acelerando la cantidad de  $O_2$ . La creatina es liberada por la contracción miofibrilar y se mueve a la mitocondria, se consume el ATP y se reemplaza el ADP in situ, la creatinafosfato regresa a la miofibrilla para suministrar a la fibra para la contracción.

Es importante establecer que los niveles de creatina en el plasma son de aproximadamente 0.40 mmol, la concentración media en el músculo esquelético es de 5 mmol y la concentración en las células rojas sanguíneas es de 0.5 mmol.

Thunberg fue el primero que observó que la creatina está involucrada en el metabolismo muscular, demostró que la creatina contribuye estimulando el consumo de oxígeno.

Fiske y Subbarow descubren la composición de la creatinafosfato y establecen que es una derivación fosforilada de la creatina, el interés de la creatinafosfato radica en su papel en el metabolismo energético. así como diversas evidencias que indicaron que la hidrólisis de ATP proporciona la última fuente de energía para la contracción muscular, la miosina la determinaron como una ATPasa.

Lohman demuestra que la creatina fosfato tiene una energía de hidrólisis de 2.87081 kJ/mol y sugiere que puede servir como fuente de energía para la contracción muscular.

Belitzer muestra que la síntesis de creatinafosfato en el músculo está acoplada con el consumo de oxígeno y la fosforilación oxidativa fue descubierta como una función de la creatina.

Bessman (13) en tanto, determina que la hipertrofia del ejercicio está acompañada por el incremento en la actividad de la CPK, reconoce que la liberación de la creatinafosfato así como la síntesis de proteína pueden estar incrementadas por el ejercicio.

Esto concuerda con nuestros resultados donde está más elevada la actividad enzimática de la CPK en los grupos control sometidos a ejercicio vs control sedentario.

Por otra parte se ha reportado que los efectos de la desnutrición en la función muscular son: la disminución de la fuerza máxima, gran fatigabilidad, severos cambios en el modelo de contracción muscular tales como, valores bajos de

relajación muscular así como la aparición de tetanus en bajas frecuencias de estimulación, disminución en los contenidos de creatinafosfato, almacenes de glucógeno, y alteraciones en las concentraciones de agua y electrolitos, por ejemplo las concentraciones de cloro se encuentran muy elevadas. Durante una autopsia se ha reportado que existe un 54.2% disminuida la masa muscular, 90.3% reducidos los contenidos de glucógeno muscular y un decremento de un 59.6% del contenido energético total (59, 157, 158, 167, 199).

Russell (159) propone una correlación de la relajación muscular con la energía libre de la hidrólisis de ATP que puede ser el resultado de la transferencia del calcio libre en el retículo sarcoplásmico, lo cual concuerda con lo establecido por Perry (147), él reconoce que la producción de ATP está mediada por mecanismos involucrados con la captura y reconocimiento de calcio dentro del músculo. Describe las principales proteínas unidoras de calcio (calmodulina, troponina C y cadena ligera de la miosina).

Sin embargo nuestros resultados muestran una mayor actividad de la enzima en los organismos desnutridos y en condiciones de desnutrición y ejercicio se mostró la más alta actividad de la CPK de todo el estudio.

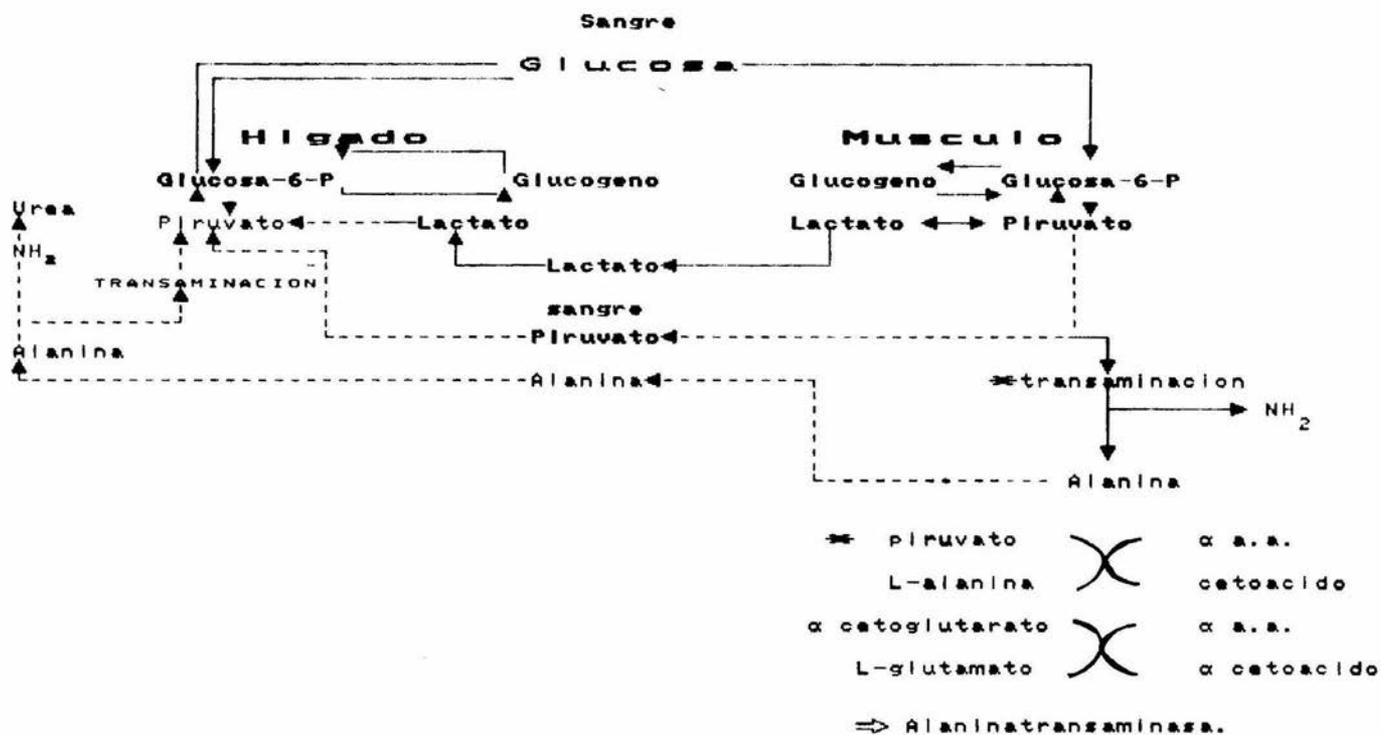
Debe señalarse que en forma teórica la reacción de Lohman tiende a la formación de ATP, sin embargo es muy difícil establecer energéticamente hacia donde se desolaza en realidad esta reacción ya que también la formación de los fosfágenos debe ser muy eficiente. Si comparamos ambas condiciones en nuestro experimento durante la desnutrición esperaríamos tener un gran desplazamiento en el sentido de la hidrólisis del fosfágeno para la formación de creatina libre y ATP, en relación con el grupo control.

Los resultados obtenidos para los grupos control natación vs desnutridos natación, donde la actividad de la enzima de los grupos desnutridos es superior a la de los grupos controles, nosotros lo atribuimos a las diferentes estrategia que siguen los

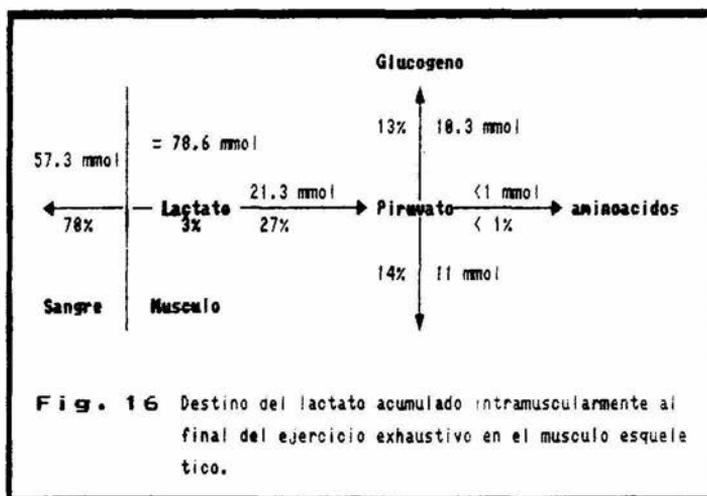
tejidos para la obtención de la energía, en condiciones normales es decir, un organismo control el cual está bajo condiciones de ejercicio continuo presenta una producción de lactato vía glicólisis anaerobia el cual se acumula en el músculo esquelético activo, este lactato puede seguir dentro del músculo diversas rutas (vía piruvato) una de ellas es la conversión a alanina para gluconeogénesis y así formar glucosa la cual es el sustrato esencial para la regeneración de ATP, por otra parte las fibras del tipo II exhiben un metabolismo energético básicamente anaerobio donde el glucógeno sirve como combustible en comparación con las fibras del tipo I.

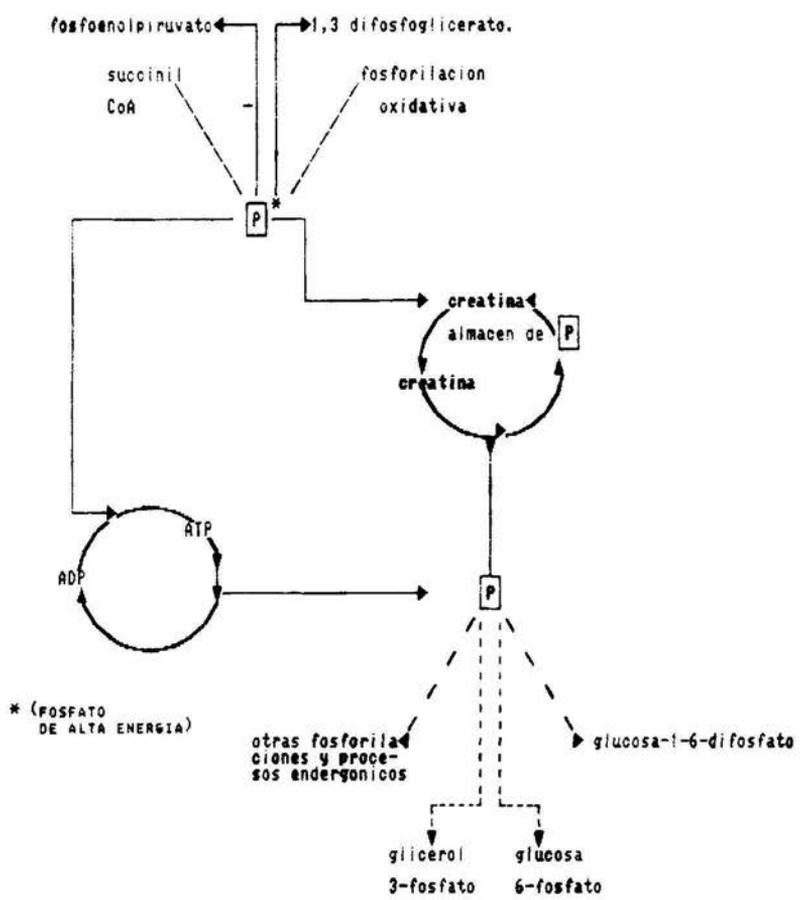
Se ha demostrado que en casos de gasto de energía en condiciones normales la glucosa es tomada a partir de la sangre y además el músculo cuenta con los intermediarios glicolíticos acumulados durante el ejercicio donde los sustratos dominantes son precursores de la gluconeogénesis, por otro lado cuenta con reservas de glicerol el cual parece ser la mayor fuente para la oxidación de grasas ( $\beta$ -oxidación), además dispone con el sistema de lanzadera de la creatina-creatinafosfato, la cual proporciona de 55 a 64 kJ/mol en tanto que la energía proveniente de la oxidación de una mol de glucosa es de 2852 kJ/mol además proporciona la formación de 38 mol de ATP y un máximo de aproximadamente 75 kJ/mol por ATP.

Durante el ejercicio prolongado se han medido los cambios de concentración de ATP y creatina fosfato, reportándose que no hay reducción de los fosfagenos de alta energía. figs 15-17.



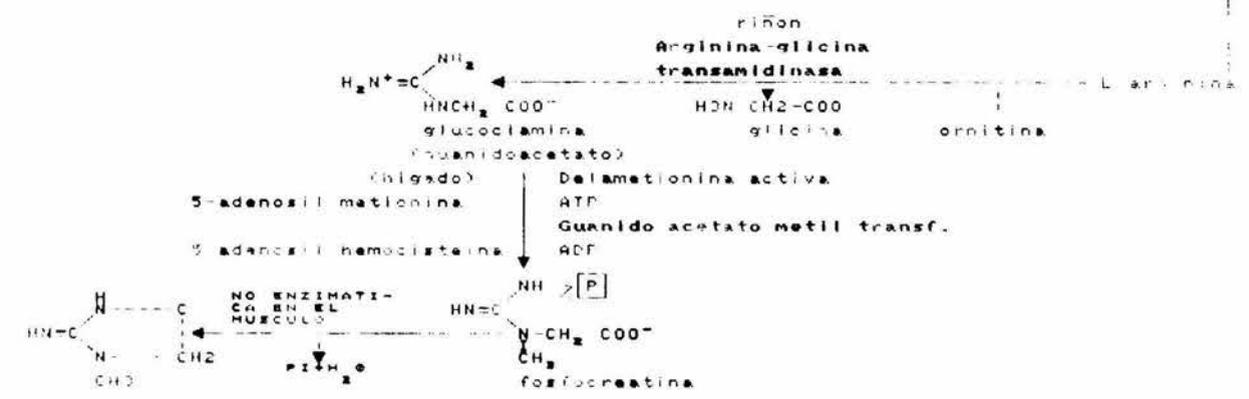
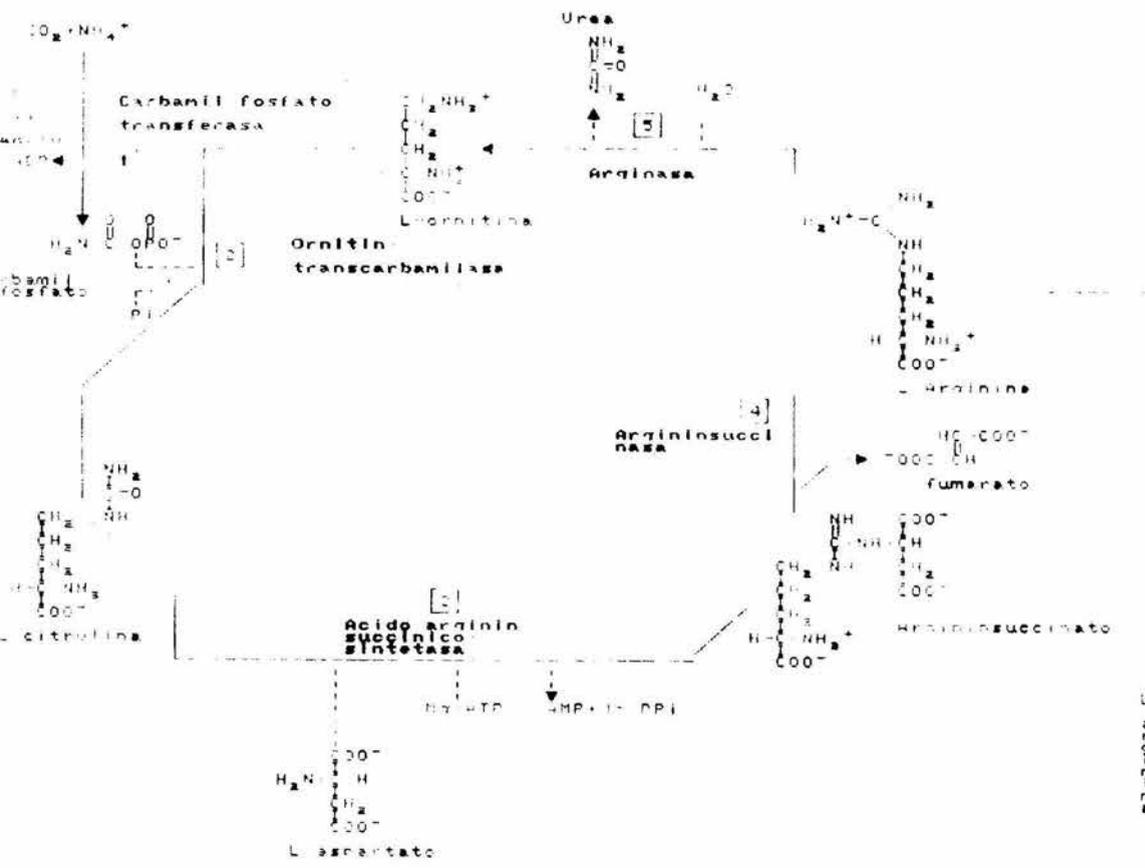
**Figura 15** Ciclo del ácido láctico (Cori) y ciclo de la Glucosa-alanina, posibles rutas alternativas del músculo de los grupos control-ejercicio.





**Fig. 17** Funcion del ciclo ATP-ADP, en la transferencia de fosfato de alta energia, el P no existe en un estado libre si no que es transferido en las reacciones que se muestran.

Fig No. Biosíntesis de creatina y creatinina



B-3-3-07e C

Las posibles estrategias que puede seguir el músculo esquelético bajo condiciones de desnutrición y ejercicio, están enfocadas en la mayor producción de energía economizando al máximo el gasto energético al encontrarse el organismo bajo condiciones de déficit, las células del músculo están equipadas con mecanismos como el de la lanzadera creatina-creatinafosfato la cual está considerada como un sistema de alta eficiencia termodinámica, ya que al tener poca disponibilidad de moléculas de glucosa, el músculo obtiene a partir de aminoácidos la formación de creatina si bien existe una alteración de las fibras oxidativas del músculo que contribuyen a mantener la homeostasis, diversos estudios realizados por Lundsgard mencionan que la creatinafosfato puede ser sintetizada bajo condiciones de anaerobiosis. Por otra parte Bessman (13) reporta que la creatinafosfato es sintetizada bajo condiciones de anaerobiosis, adiciona creatina a la fracción citosólica en células de músculo esquelético de rata que contiene las enzimas glicolíticas, cofactores y sustratos, los productos fueron: lactato acompañada por la síntesis de creatinafosfato.

Además se ha señalado que cuando hay altas concentraciones de creatinafosfato se inhibe la glicólisis, porque el ADP es convertido en ATP como reacción siguiente para el equilibrio, además la actividad de la CPK inhibe de manera no competitiva la actividad de la miosina-ATPasa. Esto permite que un solo mecanismo se establezca en la producción de energía evitando gasto extra para producirla.

Finalmente la adquisición evolutiva de la creatinafosfato (fosfágeno) parece ser una adaptación de los niveles energéticos intracelulares para la eficiencia de los flujos de energía. Además debemos considerar que durante el crecimiento se requiere un alto contenido energético y de no cumplirse estas demandas existen adaptaciones tales como el retardo en el crecimiento, la actividad elevada de la enzima en el músculo gastrocnemio posiblemente se encuentra asociada a estos mecanismos adaptativos contribuyendo a la optimización y aprovechamiento energético al máximo

como parte de los complejos y reutilización de los aminoácidos, para de esta manera proporcionar a las células la energía necesaria para su desarrollo; lo anteriormente planteado podría aplicarse a los casos de los organismos sometidos tanto en régimen de ejercicio como al de desnutrición en que las demandas energéticas son más elevadas y este mecanismo demuestra la eficiencia de la adaptación.

## CONCLUSIONES

De acuerdo con los resultados del presente estudio podemos concluir lo siguiente:

- La valoración del estado nutricional de los organismos en estudio mostró, que las pruebas de biometría hemática y química sanguínea son parámetros muy confiables para establecer el estado nutricional.
- Las mediciones de somatometría y las curvas de crecimiento, indican que los organismos sujetos a desnutrición presentan un retardo en el crecimiento, que es considerada como una adaptación a la condición de desnutrición.
- Las concentraciones de lípidos presentes en el hígado, estuvieron más altas en los grupos sometidos al régimen de desnutrición y de estos, los grupos sedentarios presentaron, las concentraciones más altas de todo el estudio, esto posiblemente es una estrategia para obtener más energía.
- La actividad enzimática de la creatina cinasa (CPK), en los organismos presenta su actividad máxima en los grupos sometidos a desnutrición y ejercicio, lo cual podemos atribuir a que se encuentra asociado, a un mecanismo adaptativo a la desnutrición y/o al ejercicio.
- Los efectos de la actividad física del músculo gastrocnemio se vieron reflejados en un aumento del peso muscular, de las proteínas musculares y de la actividad enzimática.
- Como efecto de la desnutrición se desencadenan mecanismos de adaptación con reutilización y recambio de las biomoléculas

disponibles, para optimizar en lo posible los niveles energeticos y responder a las demandas físicas. Estas adaptaciones pueden ser tan eficientes como en el caso de los grupos desnutridos sometidos al programa de ejercicio (natación). que presentan bajas concentraciones de masa muscular y proteínas pero con tasas elevadas de actividad de creatinacinasa. Por tal razón a partir de los resultados obtenidos asi como de las evidencias bibliograficas proponemos, entre otros: el modelo de utilizacion del ciclo de la urea, para la obtencion de creatina, la cuál es utilizada por el músculo gastrocnemio. en el, mecanismos como el de la lanzadera de creatina-creatina fosfato, es el pricipal medio de obtención de energía en ATP.

## Bibliografía.

- 1.-Almood, W.S. A comparison of the effects of denervation on the mechanical properties of rat and Guinea-pig skeletal muscle. *J. Physiol.* (1989) 414:1-16.
- 2.- Alpert, S. A proposito del ensayo sobre la desnutricion. *Cuadernos de nutricion* (1988) 8(5):10-14
- 3.-Andres, V. Distribution and developmental transition of phosphoglycerate mutase and creatine-phosphokinase - isozymes in rat muscles of different fiber-type composition. *Differentiation.* (1989) 41:72-77.
- 4.- Ausman, L.M. Protein-Calorie Malnutrition in squirrel monkeys: Adaptive Response to calorie Deficiency. *Am. J. Clin. Nutr.* (1989). 50(1):19-30.
- 5.- Bass, F. Effect of Neonatal Malnutrition on Developing Cerebrum. *Arch. Neurol.* (1970) 23(10):289-301.
- 6.- Baur, A. Nitrogen deposition in malnourished children with Cystic fibrosis. *Am. J. Clin. Nutr.* (1991) 53:503-511.
- 7.- Bayless, T. Disaccharide intolerance in Feeding Programs, White Pl. Ed. proceeding of the western hemisphere nutritional congress III. Mt Kisco, Nueva York (1978) pp. 188-193.
- 8.- Bazzi, N. Proteins That bind calcium in a phospholipid-dependent maner. *Biochemistry* (1991) 30: 971-979.
- 9.-Beastall, G. Investigation of growth disorders. II Congreso Internacional de Bioquímica Clínica. Facc. de Química UNAM (1992).
- 10.- Bebonynie, J. Absortion of nutrients in Lactase Deficiency. *Digestive diseases and sciences.* (1979) 24(3):225-231.
- 11.- Belko, D. Effect of energy and Protein intake and exercise intensity on the thermic effect of food. *Am. J. Clin Nutr.* (1986). 43(6):863-870.
- 12.-Berkelhammer, Ch. Skeletal muscle function in chronic renal failure: an index of nutritional status. *Am. J. Clin. Nutr.* (1985) 42(5):25-32.
- 13.-Bessman, S. The creatine, creatine phosphate energy shuttle. *Ann. Rev. Biochem.* (1985) 54:831-862.
- 14.- Beynen, R. Urinary catecholamines in iron-Deficient rats, at rest and following surgical stress. *Am. J. Clin. Nutr.* (1985) 42(2):263-270.
- 15.-Bogin, E. Clinical Enzymological Species, Differences due to metabolic, enviromental and nutritional conditions. *Clin. Enzymol Basel-Karger.* (1988) 6:228-235.
- 16.- Bowonder, B. Impact of dairy development. programmes *Food Nutr. Bull.* (1986) 8:48-58.
- 17.-Bradley, F. (1984) *Fisiología Animal.* 2a. ed. Editorial Omega. Barcelona, España.
- 18.-Brand, J. Lactose malabsorption in australian -- aboriginal children. *Am. J. Clin. Nutr.* (1985) 41(3): 221-228.
- 19.-Burgos, M. La rata de laboratorio: Manual. Escuela - Nacional de Estudios Profesionales Iztacala, UNAM (1984).
- 20.-Burke, D. Anticipation and fusimotor activity in preparation for a voluntary contraction (1985). *J. Physiol.* 305:337-348.

- 21.-Burke & Levine. Mammalian motor units: Physiological, Histochemical correlation in three types in cat gastrocnemius. *Science* (1971) pp709-712.
- 22.-Butler, G. Myosin-product complex in the resting state and during relaxation of smooth muscle. (1990) pp60-71.
- 23.-Calhoun, P. Population density and social pathology. *Scientific American* (1962). 206(2):139-148.
- 24.-Castillo, J. Altered maturation of small intestinal function in the absence of intraluminal nutrients: rapid normalization with refeeding. *Am. J. Clin. Nutr.* (1991) 53: 558-561.
- 25.-Close, R. Dynamic properties of fast and slow skeletal muscles of the rat during development. *J. Physiol.* (1964) 173: 74-95.
- 26.-Close & Hoh. The after effects of repetitive stimulation on the isometric twitch contraction of rat fast skeletal muscle. *J. Physiol.* (1968) 197: 461-477.
- 27.-Cook, B. Lactase activity in newborn in infant Baganda. *Br. Med. J.* (1967) 1: 572-591.
- 28.-Condon, A. Calcium and phosphorous metabolism in relation to lactose intolerance. *Lancet.* (1970) 1: 1027-1029.
- 29.-Cuatrecasas, D. Lactase deficiency in the adult. *Lancet.* (1965) 1: 14-18.
- 30.-Cusso, A. Distribution and developmental transition of phosphoglycerate mutase and creatine phosphokinase isoenzymes in rat muscles of different fiber-type composition. *Differentiation* (1989) 41:72-77
- 31.-Chepko, B. A preliminary study of the effects of play Deprivation on young coats. *Zeitschr.Fierpsychologe*, tomo 28. (1971) pp 517-526.
- 32.-Chi, H. Effects of Duchenne muscular Distrophy on enzymes of energy metabolism in individual muscle fibers. *Metabolism.*(1987) 36(8):761-769.
- 33.-Chan, C. Morphological changes in skeletal muscles in vitamin E-deficient and refered rabbits. *Br. J. Nutr.* (1978) 38:361-372.
- 34.-Chivot, R. Immunological responses to chronic heat - exposure and food restriction in rats. *Am. J. Clin. Nutr.* (1988) 47(1):25-43.
- 35.Dahesa, F. Alteraciones de las disacaridas en diarreas cronicas por Giardiasis. *Rev. Cubana. Med. Trop.*(1987) 39(139):1139-1144.
- 36.-Daniel, W. (1987). *Bioestadística*. 2ed. Editorial Limusa. Mexico.)
- 37.-Danielsen, K. Biosynthesis of Intestinal Microvillar Proteins. Dimerization of Aminopeptidases N and Lactase-Phlorizán hidrolase. *Biochemistry.* (1990).29:305-308.
- 38.- Dawson, E. The comparative enzymology of creatine kinases. *J. Biol. Chem.*(1967) 242(2):210-217.
- 39.-Delfin, I. (1990). *Manual de laboratorio de Química*. E.N.E.P. Iztacala. U.N.A.M. México.
- 40.-Devore, I. Quest for the roots of society in animal Behavior. *National Geographic Society.*(1972).pp 392-409.

- 41.-Donald, K. The effect of acute dietary restriction on muscle fibre number in weaning rats. *Br. J. Nutr.* (1981) 45:475-481.
- 42.-Drumond, D. Rats resistant to warfarin. *New Scientist.* (1966).501:pp771-772.
- 43.-Duarte, T. Las dimensiones de la desnutricion. *Cuadernos de la nutricion* (1981).2(2):40-43.
- 44.-Duarte, T. Los problemas alimentarios de los paises en desarrollo. *Cuadernos de la nutricion.* (1987).10(4):3-8.
- 45.-Dunn, M. Optimal growth of the rat. *Physiol. Rev.* (1947) 27:27-72.
- 46.-Dunphy, C. Alteraciones de la actividad de la lactasa producida por enfermedades gastrointestinales. *Rev. Cubana Med. Trop.* (1987) 34(1):148-155.
- 47.-Duran et al. (1985). *Manual de Bioestadística.* E.N.E.P. Iztacala, U.N.A.M.
- 48.-Elliot, D. Muscle & liver cell growth in rats with hipoxia and reduced nutrition. *J. Pediatr.* (1986)59:958.
- 49.-Emerentia. Relationship between the calcium to-protein ratio in milk and the urinary calcium excretion in healthy adults- a controled crossover study. *Am. J. ClinNutr. Nutr.*(1990) 52(1):142-147.
- 50.- Esposito, T. Age-related changes in rat intestinal transport of D-glucose, sodium, and water. *Am. J. Physiol.* (1985), 12(459):1857-1885.
- 51.-Feder, E. Escape responses in marine invertebrates. *Sci. Amer.* (1972), 227(1):92-100.
- 52.-Fernstrom, B. Nutricion y encéfalo. *American Journal.* (1974) pp 103-109.
- 53.-Fairmansyah, R. Biochemical and morphological changes in the digestive tract of rats after prenatal and postnatal malnutrition. *Am. J. Clin. Nutr.* (1989) 50(2):261-269.
- 54.-Frederick, P. The geographic hypothesis lactose malabsorption. *Nutr. Digestive Diseases.* (1978) 23(11):963-977.
- 55.-Frenk, R. Adaptacion metabólica en la desnutricion. *Cuadernos de Nutricion* (1989) 12(5):17-31.
- 56.-Garlick et. al. The effect of insulin infusion and food intake on muscle protein synthesis in postabsortive rats. *Biochem J.* (1983) 210:669-676.
- 57.-Garrow, S. Composition in severe infantile malnutrition. *J. Clin. Invest.* (1965), 44: 417-425.
- 58.-Garza, F. Relationship of lactose intolerance in young children. *Am. J. Clin. Nutr.* (1976). 29: 192-196.
- 59.-Gillespie, J. Motor units & histochemistry in rat lateral gastrocnemius and soleus muscle. *Neuroph. J.* (1987) 57:4-12.
- 60.-Goldberg, D. Enzymes. *Clin. Enzimol.* (1988) 6:222-227.
- 61.-Goldberg, D. Protein Synthesis in tonic and phasic skeletal muscles. *Nature.* (1967) 216:1219-1220.
- 62.-Golospink, D. Age-related changes in protein turnover and ribonucleic acid of the diaphragm muscle of normal and dystrophic hamsters. *Biochem J.* (1977) 162:191-194.
- 63.-Golospink, D. Changes in rodent muscle fiber types during post-natal growth undernutrition and exercise. *J.*

- Physiol. (1969) 296:453-469.
- 64.-Golspink, D. Physiological factors influencing protein turnover and muscle growth in mammals. *J. Physiol.* (1982) 7:65-89.
- 65.-Gomez Santos. Desnutrición. *Bol. Med. Hosp. Infantil de Mexico.* (1946) 3:540.
- 66.-Gordon, E. Muscle proteins and DNA in rat quadriceps during growth. *Am. J. Physiol.* (1986) 210:1033-1040.
- 67.-Gray, G. Persistent deficiency of intestinal lactase in apparently cured tropical sprue. *Gastroenterology.* (1968) 54:552-558.
- 68.-Graystone, J. Creatinine excretion during growth in human growth. *D. B. Cheek.* (1986) pp 182-197.
- 69.-Guyton, A. (1992) *Tratado de fisiología medica.* 7a. ed. Editorial Interamericana McGraw-Hill, Méx.
- 70.-Hammer, V. Morphological Development of the brain stem reticular core prenatally under nourished rats. *Developmental Brain Research.* (1981) 1:203-212.
- 71.-Hansen-Smith, F.M. et al. Growth of muscle fibres during recovery from severe malnutrition in jamaican infants. *Br. J. Nutr.* (1979) 41:275-282.
- 72.-Harman D. Agents and actions. *Swiss J. Pharmacology* (1969) 1:3-17
- 73.-Harrison, C. Allopreening as agonistic behavior. *Behavior* (1965) 24:161-209.
- 74.-Harrison and Walker. Reinvestigation of lactose Intolerant children; Lack of correlation between continuing lactose intolerance and small intestinal morphology, Disaccharidase activity and lactose tolerance test. *Gut J. British Soc. Gastro.* (1987) 18:48-52.
- 75.-Hartel, R. *J. Klin. Chem. Klin. Biochem.* (1969) 7:183.
- 76.-Hasselbach, D. Energetics and electrogenecity of the sarcoplasmic reticulum calcium pump. *Ann. Rev. Physiol.* (1983) 45:325-339.
- 77.-Helander, E. Isometric tension and myofilamental cross-sectorial area in striated muscle. *Biochem. J.* (1986) 78: 824-826.
- 78.-Henry, R. (1964). *Clinical chemistry* Harper, Row Publishers, New York.
- 79.-Hess, Nutr. Serum creatine phospho kinase (CPK) activity in disorders of heart and skeletal muscle. *Ann. Int. Med.* (1964) 61:1005-1028.
- 80.-Hermansen. Muscle glycogen during prolonged severe exercise. *Acta Physiol. Scand.* (1967) 71: 129-139.
- 81.-Heymsfield, S. Muscle mass; reliable indicator of protein energy malnutrition severity and outcome. *Am. J. Clin. Nutr.* (1982) 35(5):1192-1200.
- 82.-Heymsfield, S. Biochemical composition of muscle in normal and semistarved human subjects: relevance to anthropometric measurement. *Am. J. Clin. Nutr.* (1982) 36(1):131-143.
- 83.-Heymsfield, S. Anthropometric measurement of muscle mass; revised equations for calculating bone free arm muscle area. *Am. J. Clin. Nutr.* (1982), 36(4):680-691.
- 84.-Hintz, M. Metabolite changes in individual rat muscle

- fiber during stimulation. Am. Physiol. Society. (1987) p6-23.
- 85.-Hoffmeister & Zimmerman. Growth of the skull on the coteintat (*Sylvilagus floridanus*) and its aplication to age-detrmination. *Nutr. Am. midland nat.* (1967) 78:198-206.
- 86.-Holts, D. Sozialer stress del tupajae. *Zeitschr f. vergleichende physiologie.* (1969) 63:1-58.
- 87.-Holzel, A. Severe lactose intolerance in infancy. *Lancet* (1962) 2:1346-1348.
- 88.-Hoogwerf, M. Urine-C-peptide and creatinine (Jaffe method) excretion in healthy young adults on varied diets; sustained effects of varied carbohydrate, protein and meat content. *Am. J. Clin. Nutr.* (1986) 43(3): 350-357.
- 89.-Horowitz, M. Disease metabolic bone and calcium absorcion in osteoporosis. *Arch. Inf. Med.* (1987) 147:534-536.
- 90.-Hourigan, J. Nutritional Significance of Lactose Intolerance. *Nutrition. Reviews.* (1978) 36(5):133-134.
- 91.-Howarth, T. Influence of dietary protein on rat skeletal muscle growth. *J. Nutr.* (1972) 102:37-44.
- 92.-Hoyle, S. (1983) *Muscles and their neural control.* John Wiley & sons, New York.
- 93.-Hughes, J. (1974) Pathology of muscle. vol. IV. In the series major problems in pathology. W.B. Saunders Company. U.S.A.
- 94.-Icaza, J. (1981). *Nutricion.* 2a Edicion, edit. Interamericana. México.
- 95.-Igenar, A. Effect of varying energy and protein intake on some biochemical parameters of protein matabolism. *Am. J. Clin. Nutr.* (1982) 35(4):733-781.
- 96.-Ikemoto, K. Transport and Inhibitory Ca<sup>2+</sup>, Binding sites on the ATP asa, Enzyme Isolated from the Sarcoplasmic Reticulum. *J. Biol. Chem.* (1975) 250(18):7219-7224.
- 97.-Jeejeebhoy, H. Critical evaluation of the role of clinical assessment and body composition studies in patients with malnutrition and after total parenteral nutritio. *Nutr. Am. J. Clin. Nutr.* (1982) 35:25-36.
- 98.-Jouvert, M. The state of sleep. *Scientific American.* (1967) 216(2):62-72.
- 99.-Kammermeier, H. Why do cells deed phosphocreatine and a phosphocreatine shuttle. *J. Mol. Cell Cardiol.* (1987) 19:115-118.
- 100.-Kaplan, L. (1992) *Quimica Clinica.* Ed. Médica Panamericana. Argentina.
- 101.-Karlsson, C. Lactate, ATP, y CPK in working muscles during exhaustive exercise in man. *J. App. Physiol.* (1970) 29(5):598-602.
- 102.-Kaufer, R. Estado nutricional y cambios en la composicion corporal. *Cuadernos de Nutricion* (1990) 40(10): 67-75.
- 103.-Keleti, G. & Lederer, W. (1974) *Handbook of micro-methods for the Biological Sciences.* Van Nostrand Rein Hold, New York.
- 104.-Kenzo, Ch. Conformation change of the intestinal calcium-binding protein induced by phospholipidos in the presence and absence of Ca<sup>2+</sup>. *Biochem.* (1989) 28:2995-2999.
- 105.-Kobayashi, O. Effects of dietary lactose and a lactase

- preparation on the intestinal absorption of calcium and magnesium in normal infants. *Am. J. Clin. Nutr.* (1975) 26:681-683.
- 106.-Kocian, J. Calcium absorption from milk and lactose-free milk in healthy subjects and patients with lactose intolerance. *Digestion.* (1973) 9:317-324.
- 107.-Kolkof, V. (1984). *Anatomia y Fisiología Humana.* 4a. ed. Ed. Interamericana, México.
- 108.-Kretchmer, R. Lactose and lactase. *Scientific American Nutr.* (1972) 227: 70-78.
- 109.-Layman, D. Comparison of morphological and biochemical parameters of growth in rat skeletal muscles. *J. Anat.* (1980) 130(1):159-171.
- 110.-Laboratorio Clínico: Procedimientos del IMSS. (1978). Mexico.
- 111.-Lehninger. (1976). *Bioquímica.* Ed. Omega. España.
- 112.-Levine. Stress and behavior. *Sci. Amer.* (1971) 224(1):26-31.
- 113.-Li, Ch. Effects of food deprivation on protein synthesis and degradation in rat skeletal muscles. *Am. J. Physiol.* (1976) 231(2):441-448.
- 114.-Linhares, E. Growth, bone maturation, and biochemical changes in Brazilian children from two different socioeconomic groups. *Am. J. Clin. Nutr.* (1986) 44(6):552-559.
- 115.-Lichter, T. Effect of dietary lactose on the absorption of protein, fat, and calcium in the postweaning rat. *Am. J. Clin. Nutr.* (1975) 28:238-241.
- 116.-Lichter, T. Intestinal lactase deficiency and milk drinking habits. *Rev. Invest. Clin.* (1976) 28:109-112.
- 117.-Lisker, P. Intestinal lactase deficiency and milk drinking capacity in the adult. *Am. J. Clin. Nutr.* (1978) 31:1409-1503.
- 118.-Lisker, R. Double blind study of milk lactose intolerance. *Gastroenterology.* (1978) 74(6):1283-1285.
- 119.-Lisker, R. Intestinal lactase deficiency and milk drinking capacity in the adult. *Am. J. Clin. Nutr.* (1978) 31:1449-1503.
- 120.-Litvak. (1968) *Bioquímica y métodos de laboratorio.* 2a edición. Nutr. Editorial Omega, Barcelona.
- 121.-Lolkema, K. Kinetic analysis of lactose exchange in proteoliposomes reconstituted with purified lac permease. *Biochemistry* (1991) 30:1284-1290.
- 122.-Lönnerdal, B. Biochemistry and physiological function of human milk proteins. *Am. J. Clin. Nutr.* (1985) 42(6): 1299-1308.
- 123.-Lopes, J. Skeletal muscle function in malnutrition. *Am. J. Clin. Nutr.* (1982) 36:602-610.
- 124.-Lopez Acuña, F. (1984). *La situación alimentaria en México.* Edit. Fondo de cultura económica. México.
- 125.-Luciano, G. Aggression and social experience in domesticated rats. *J. Comparative and physiological psychology.* (1975) 88:917-923.
- 126.-Luengas, M. Diagnóstico de raquitismo en niños con desnutrición. *Cuadernos de Nutrición.* (1979) 4:37-46.
- 127.-Lynch, M. (1992) *Métodos de Laboratorio.* 2a. Ed. Nva. Editorial Interamericana. S.A. de C. V. México.

- 128.-McDonald. Clinical Effects of consuming milk and its product. *Proc. Nutr. Soc.* (1978) 37:425-429.
- 129.-Maynard, L. (1990). *Nutricion Animal*. 4a. ed. Editorial Calipso-Mcgraw-Hill. Mexico.
- 130.-Meddis, R. On the function of sleep. *Animal Behavior*. (1975) 23:676-691.
- 131.-Melkote, R. Creatine-kinase as an intracellular regulator. *J. of Musc. Res. Cell Mot.* (1984) 5:527-534.
- 132.-Meyer, W. Kinetic of calcium channel opening by inositol. *Biochemistry* (1990) 29:32-37.
- 133.-Miller, W. Influence of dietary carbohydrate of skeletal muscle glucose uptake. *Am. J. Clin. Nutr.* (1985) 41(3):526-533.
- 134.-Michelangeli, S. Effects of phospholipids on binding of calcium to (Ca<sup>2+</sup>-Mg<sup>2+</sup>) ATPase. *Biochemistry*. (1990) 29:8307-8312.
- 135.-Miyada, D. Albumin quantitation by dye binding and salt fractionation techniques. *Cli. Chem.* (1972) 18:(1) 52-56.
- 136.-Mc Donohugh, F. Elevation of lactose malabsorption from sweet acidophilus milk. *Am. J. Clin. Nutr.* (1985) 42(2):87-101.
- 137.-Martini, M. Lactose digestion from flavored and frozen yogurts, ice milk and ice cream by lactase-deficient persons. *Am. J. Clin. Nutr.* (1987) 46(6):636-642.
- 138.-Martini, M. Lactose digestion by yogurt  $\beta$ -galactosidase: influence of pH and microbial cell integrity. *Am. J. Clin. Nutr.* (1987) 45(2):432-440.
- 139.-Murray, R. (1992) *Bioquímica de Harper*. Ed. el manual moderno S.A. de C.V. México.
- 140.-Newcomer, A. Lactase deficiency in prevalence in osteoporosis. *Annls of Internal Medicine* (1978) 89:218-220.
- 141.-Newcomer, A. Milk, Lactase, and Gene Distribution. *Digestive Diseases*. (1978) 23(11):961-963.
- 142.-Niemeyer, H. Influence of diet on liver phosphorilase. *J. Biol. Chem.* (1961) 236:610-612.
- 143.-Nyuyen, K. Effect on fiber on breath hydrogen response and symptoms after oral lactose in lactose malabsorber. *Am. J. Clin. Nutr.* (1982) 35(5):1347-1350.
- 144.-Obarzanek, E. Eating in the laboratory: is it representative. *Am. J. Clin. Nutr.* 42(2):323-327.
- 145.-Paige, D. Lactase Hidrolized Milk. *Am. J. Clin. Nutr.* (1975) 28:818-822.
- 146.-Paige, D. Relationship of milk consumption to blood glucose rise. In lactase intolerant individuals. *Am. J. Clin. Nutr.* (1975) 28:677-680.
- 147.-Patton, S. (1969). *Las propiedades de la leche y sus derivados*. 3a. edicion. edit. El Ateneo. México.
- 148.-Perry, S. Biochemical aspects of muscle development and differentiation. *Am. J. Clin. Nutr.* (1982) 56:51-53.
- 149.-Pines, M. Glucose effect on glycogen synthetase and phosphorilase in rat liver. *FEBS. Cell* (1986) 62:301-310.
- 150.-Potter, J. The effects of dietary fatty acids and cholesterol on the milk lipids of lactating women and the

- plasma cholesterol of breast-fed infant. *Am. J. Clin. Nutr.* (1986) 29:54-59.
- 151.-Pollak, J. Changes in rat liver mitochondria and endoplasmic reticulum during development and differentiation. *Enzyme.* (1983) 15:193-202.
- 152.-Pruett, E. Glucose and insulin during prolonged work stress in men living on different diets. *J. app. Physiol.* (1970) 28(2):199-206.
- 153.-Ramos-Galvan, S. Tratamiento de la desnutricion en el niño. *Asoc. Med. Hosp. Infantil. México.*(1958).
- 154.-Rasmussen, G. Cellular calcium metabolism. *Annals of Internal Medicine.* (1983) 98:809-816.
- 155.-Rosenstein, E. (1984). *Diccionario de especialidades farmaceuticas* 33a. ed. Editorial PLM S.A. México.
- 156.-Russo, P. Effects of early under nutrition and subsequent refeeding on alkaline ribonuclease activity of rat cerebrum liver. *J. Nutr.* 105:1104-1108.
- 157.-Russell, D. Skeletal muscle function during hypocaloric diets and fasting. *Am. J. Clin. Nutr.* (1983) 37:133-138.
- 158.-Russell, D. A comparison between muscle function and body composition in anorexia nerviosa: the effect of refeeding. *Am. J. Clin. Nutr.* (1983) 38:229-233.
- 159.-Russell, D. Metabolic and structural changes in skeletal muscle during hypocaloric dieting. *Am. J. Clin. Nutr.* (1984) 39:503-513.
- 160.-Russell, D. Excess membrane cholesterol alters calcium channels in arterial smooth muscle. *Am. J. Clin. Nutr.* (1989) 257(2):306-313.
- 161.-Russell, D. The effect of fasting and hypocaloric diets on the functional and metabolic characteristics of rat gastrocnemius muscle. *Clin. Science.* (1984) 67:25-34.
- 162.-Rosado, J. Milk consumption, symptom response, and lactose digestion in milk intolerance. *Am. J. Clin. Nutr.* (1986) 43(6):1457-1465.
- 163.-Roux, J. Nucleotide supply of the developing animal. *Enzyme.* (1973) 15:361-370.
- 164.-Sahl, T. Manifestation and occurrence of selective adult-type lactosa malabsorption in finnish teenagers. *Digestive Diseases* (1978) 23(8):699-704.
- 165.-Sandler, S. Postmenopausal bone density and milk consumption in childhood and adolescence. *Am. J. Clin. Nutr.* (1985) 42(2):270-275.
- 166.-Scheffler, W. (1985). *Bioestadística.* Ed. Fondo Educativo Interamericano. México.
- 124.-Shizgal, H. Nutritional assessment and skeletal muscle function. *Am. J. Clin. Nutr.*(1986) 44: 761-771
- 125.-Schwartz, N. Changing size, composition, and contraction strength of gastrocnemius muscle. *Am. J. Physiol.* (1977) 298: 164-170.
- 169.-Schwartz, A. Hormonal regulation of glycogen metabolism in human fetal liver. *Diabetes* (1985) 24:1101-1118.
- 170.-Singh, R. Adaptive Change in uterine distribution of lactate dehydrogenase isoenzymes during protein malnutrition and steroid maintained pregnancy in rats.

- Horm. Metab. Res. (1980) 12:697-701.
- 171.-Smith, S. Fatty acid synthesis in developing mouse liver. Arch. Biochem. (1980) 136:112-118.
- 172.-Shell, K. Gluconeogenesis in the neonatal rat. Acad. Press, Inc. (1985) 21:96-108.
- 173.-Rosado, L. Milk consumption, symptom-response and lactose digestion in milk intolerance. Am. J. Clin. Nutr. (1986) 45(6):457-460.
- 174.-Saviano, D. Lactose malabsorption from yogurt. Am. J. Clin. Nutr. (1984) 40(6):1219-1234.
- 175.-Solomons, N. The effect of dietary lactose on the early recovery from protein-energy malnutrition: clinical and anthropometric indices. Am. J. Clin. Nutr. (1984) 40(3):541-550.
- 176.-Stein, F. (1985) Muscle and function. A Wiley-Interamericana publication. Wiley & sons, New York.
- 177.-Sowers, M. Lactose intolerance among Mexican Americans. Am. J. Clin. Nutr. (1975) 28:704-705.
- 178.-Solomons N. Parasitosis y Nutricion. Cuadernos de Nutricion. (1989) 12(5):3-8.
- 179.-Solomons, N. Effective in vivo hydrolysis of milk lactose by beta-galactosidase in the presence of solid foods. Am. J. Clin. Nutr. (1985) 41(2):222-228.
- 180.-Smith, T. Absorption of Calcium From Milk and Yogurt. Am. J. Clin. Nutr. (1985) 42(6):1197-1202.
- 181.-Gutmann, S. Differentiation of myosin in soleus and extensor digitorum longus muscle in different animal species during development. Europ. J. Physiol. (1987) 369(85):189-194.
- 182.-Tietz, N. (1985). Guía Clínica de pruebas de laboratorio. editorial Médica Panamericana. Argentina.
- 183.-Thon, A. Altered activity of lactase. Am. J. Clin. Nutr. (1990) 51(3):345-350.
- 184.-Treadway, S. The effects of exercise on milk yield; milk composition, and metabolism in rats. Am. J. Clin. Nutr. (1986) 44(4):481-490.
- 185.-Trowbridge, A. Arm muscle indicators and creatinine excretion in children. Am. J. Clin. Nut. (1982) 36(4):691-670.
- 186.-Trowell H. (1986). Enfermedades Tropicales. 2a edición, Editorial Interamericana. México.
- 187.-Tsai, A. Metabolic alterations induced by voluntary exercise and discontinuation of exercise in hamsters. Am. J. Clin. Nutr. (1982) 35(5):943-950.
- 188.-Vega-Franco, J. La desnutrición como expresión de enfermedad social. Bol. Med. Hosp. Inf. (1977), XXXIV (6):1215-1226.
- 189.-Walker, D. Regulation of development of hepatic gluco-kinase in the neonatal rat by diet. Biochem. J. (1987) 105:771-782.
- 190.-Walliman, T. Intracellular compartmentation, structure and function of creatine-kinase isoenzymes in tissues. Biochem. J. (1992) 281:21-40.
- 191.-Warren, B. Synapse-to neuron ratios in the visual cortex of adult rats undernourished from about birth until 100 days of age. J. Comp. Neurol. (1982) 270:59-64.
- 192.-Weiss, J. Psychological factors in stress and disease. Scientific American. (1972) 22(6):104-113.
- 193.-Westerga, J. The development of locomotion in the rat.

- Dev. Brain Res. (1990) 57:163-174.
- 194.-Whalen, R. Transitions in contractile protein isozymes during muscle cell differentiation. *Biochem.* (1979) 61:625-632.
- 195.-Wicks, W. The mode of action of glucocorticoids. *Biochem.* (1984) 8:212-220.
- 196.-Widowson, D. *Genética y nutrición en el ser humano. Cuadernos de Nutrición.* (1985) 6:33-39.
- 197.-Wilson, F. (1984) *Fisiología de la Alimentación.* 2a. ed. Editorial Interamericana. México.
- 198.-Winick, J. Quantitative changes in DNA, RNA and protein during prenatal and postnatal growth in the rat. *Developmental Biology.* (1965) 12:451-466
- 199.-Young, C. Synthesis and degradation of mixed proteins, and composition changes in skeletal muscle of manourished and fed rats. *J. Nutrition.* (1971) 101:1379-1390.
- 200.-Zot, A. Structural aspects of troponin-tropomyosin regulation of skeletal muscle contraction. *Ann. Rev. Biophys. Chem.* (1987) 16:535-559.
- 201.-Zubirán, S. (1974) *La desnutrición en México. Colección de testimonios del fondo de cultura económica.* México.
- 202.-Segura, B. Sampedro, M. (1986) *Inducción a la desnutrición por aumento en el número de crías por camada.* Documento no publicado.
- 203.-Alonso, J. (1989) *Efectos de la desnutrición sobre la actividad enzimática de la creatinafosfocinasa (CPK) en músculo esquelético de rata.* Tesis de Licenciatura. ENEP Iztacala. UNAM.
- 204.-Hafez, C. *Animal reproduction.* Ed. McGraw-Hill, E.U. (1970), pp. 67-198.
- 205.-Rosenstein, D. *Diccionario de especialidades farmacéuticas.* 33a. edición. Ed. PLM. México, 1987. pp 143-478.
- 206.-Dröscher, V. *Ein Krokodil zum Frühstück.* Econ Verlag GmbH, Düsseldorf, 1980.
- 207.-González, S. Peñaloza, I. *Manual de biomoléculas.* UNAM, ENEP Iztacala. México, 1987. pp. 45-78.
- 208.-Hoffmaister, R. Growth of the skull on the cottentait (*Sylvilagus floridanus*) dissemination II. *Amer. Midd. nat.* (1968) 83: 32-45.
- 209.-Nagashima, V. Kjeldahl metod: cuantification of nitrogen in skeletal muscle. *Amer. J. Clin. Path. Tech.* (1969) 45: 10-45
- 210.-Hahm, G. Tapping the wealth of information in CSF, *J. Physiol.* (1981) 87:22-33.
- 211.-Dollinger, P. Protein deficiency, turnover of protein and reutilization of aminoacid in cell fraction of rat liver. *J. Nutr.* (1973) 103:257
- 212.-Morgane, P. The effects of protein malnutrition on the dveloping central nervous system in the rat. *Neur. & Behav. Rev.* (1978) 2:137-230.
- 213.-Wurthman, N. Studies on muscle metabolism of glycogen and active phosphate in man with special reference to diet and exercise. *Scand J. Clin. Lab. Invest.* (1987) 19 (supl): 94-106.
- 214.-Norman, F. Protein and aminoacid metabolism in physiology of the perinatal period. (V. Stave ed) *Academy Century Croffts* N. Y. 1985. pp 441-456.
- 215.-Parker, J. *Clinical laboratory methods.* ed 9. St. Louis. 1982. The C.V. Mosby Co. pp 34-45.
- 216.-Waterlow, J. The effect of low-protein diets on the turnover

- rates of serum liver and muscle proteins in the rat measure by continuous infusion of L-14 C-lysine. Clin. Sci. Scie. (1985) 35:287-298.
- 217.-Limblad, H. Nutrition and disease. Spectrum Publications, Inc. N.Y. 1989. pp 78-164.
- 218.-Greenberg, J. basic and Clinical concepts related to Fe. metabolism and action. J. Med. (1987) 297:974-983.
- 219.-Bernhart, S. Substrates for muscle glycogen synthesis in recovery from intense exercise in man. J. Physiol. (1991) 434:423-440.
- 220.-Novak, T. Effects of protein-calorie malnutrition on biochemical aspect in hepatic cell. J. Biochem. (1969) 59:501-510.
- 221.-Knowles, H. Lactate to pyruvate or pyruvate to lactate assay for lactate dehydrogenase re-examination. Clin. Chem. (1989) 25: 269-272.
- 222.-Schwartz, N. Composition and contraction of gastrocnemius muscle. Am. J. Physiol. (1982) 425:34-60.
- 223.-Kammermeier, H. Why do cells need phosphocreatine and a phosphocreatine shuttle. J. Mol. Cell Cardiol. (1987) 19:115-118.
- 224.-Person, W. Biochemical appraisal of the vitamin nutritional status in man. J. Am. M. A. (1982) 180:49-65.
- 225.-Davies, N. ATP-dependent potassium channels of muscle cells, their properties, regulation, and possible functions. J. Bioenerg. Biomem. (1991) 23:49-65.
- 226.-Hoeyweghen, R. Creatinine arm index as alternative for creatinine height index. Am. J. Clin. Nutr. (1992) 56:611-615.