

CARACTERÍSTICAS ULTRAESTRUCTURALES DEL MÚSCULO ESQUELÉTICO EN PACIENTES CON PROTEINURIA GLOMERULAR

Villalobos¹, Jacobo; Finol², Héctor; Febres⁴, Celestina; Pulido¹, Magdalena; Márquez¹, Aaram; Colina³, Virginia Leticia

¹Cátedra de Fisiología. Facultad de Medicina. Escuela de Medicina Luis Razetti; ²Centro de Microscopía Electrónica. Facultad de Ciencias;

³Sección de Investigaciones Cardio-Renales. Facultad de Medicina. Instituto de Medicina Experimental, Universidad Central de Venezuela;

⁴Servicio de Nefrología. Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo". Caracas-Venezuela.

Recibido: 02-06-2005

RESUMEN. La proteinuria produce un desbalance importante del metabolismo proteico y lipídico, que favorece la desproteinización del organismo, con grandes repercusiones sistémicas que llegan a afectar hasta el músculo esquelético. En los pacientes con falla renal, usualmente disminuye su masa muscular y se observa debilidad. Los pacientes urémicos terminales, manifiestan atrofia de las fibras musculares tipo II, además de daño miopático primario, causado probablemente por un déficit de la microcirculación. En un afán de dilucidar las posibles alteraciones ultraestructurales precoces presentes en el músculo esquelético de pacientes con glomerulopatías primarias que cursan con proteinuria, se estudiaron 4 pacientes (2 hombres y 2 mujeres) con edades entre 42 y 66 años, pertenecientes al servicio de nefrología del hospital militar «Dr. Calos Arvelo» de Caracas-Venezuela. En todos ellos se realizaron mediciones de enzimas musculares (CK, LDH, AST y ALT), electromiografía de los miembros inferiores y biopsia del músculo cuádriceps femoral. En ninguno de los pacientes se observaron modificaciones en los niveles séricos de las enzimas y a excepción de uno de ellos (caso 4), los registros electromiográficos fueron normales. A nivel ultraestructural se observó: hinchamiento de los componentes del sistema sarcotubular con presencia de tríadas prominentes, signos de atrofia muscular, núcleos hiper cromáticos, glucógeno abundante y glucogenosomas. Algunos capilares intramusculares con la luz parcial o totalmente ocluida, citoplasma endotelial electrón denso, presencia de prolongaciones del citoplasma endotelial hacia la luz del capilar, vesículas pinocíticas y cavéolas. Dichos cambios nos permiten concluir el compromiso estructural del músculo esquelético en pacientes con proteinuria, el cual se hace más evidente a medida que avanza hacia la falla renal y que dicho compromiso tiene una base microvascular que condiciona cambios del metabolismo muscular. **Palabras claves:** Ultraestructura, proteinuria y músculo esquelético.

ULTRASTRUCTURE OF SKELETAL MUSCLE IN PATIENTS WITH GLOMERULAR PROTEINURIA

ABSTRACT. The proteinuria produces an important unbalance of the protein and lipid metabolism that it favors the desproteinization of the organism, with big systemic repercussions that end up affecting the skeletal muscle. In the patients with renal failure it usually diminishes their muscular mass and weakness is observed. The terminal uremic patient, manifests atrophy of the fibers muscular type II, besides miopatic primary damage, caused probably for a deficit of the microcirculación. In a desire of elucidating the early ultraestructural alterations present in the skeletal muscle of patient with primary glomerulopatías that curse with proteinuria, four patients were studied (2 men and 2 women) with ages between 42 and 66 years, belonging to the service of nephrology of the military hospital «Dr. Calos Arvelo» of Caracas-Venezuela. In all they were carried out mensurations of muscular enzymes (CK, LDH, AST and ALT), electromiografie of the inferior members and biopsy of the muscle femoral cuádriceps. In none of the patients modifications were observed in the seric levels of the enzymes and to exception of one of them (case 4); the eletromiografic registrations are normal. At ultraestructural level it was observed: swelling of the components of the system sarcotubular with presence of prominent triads, signs of muscular atrophy, hyperchromatic nuclei, abundant glucogen and glucogenosome. Some capillary ones intramuscular with the partial or completely occluded light, electron dense cytoplasm, presence of continuations of the endothelial cytoplasm toward the light of the capillary one, pinocitic vesicles and caveole. This changes allow us to conclude the structural commitment of the skeletal muscle in patient with proteinuria, which becomes more evident as it advances toward the renal failure and that said commitment has a microvascular origin that conditions changes of the muscular metabolism. **Key words:** Ultrastructure, proteinuria and skeletal muscle

INTRODUCCIÓN

Desde el siglo XIX, la proteinuria es una de las manifestaciones de enfermedad renal. En el adulto, la proteinuria normal tiene valores iguales o menores a 150 mg/día. Cuando su cuantificación en orina de 24 horas es mayor de 150 mg/día y menor de 3500 mg/día x 1.73m² de superficie corporal, se considera en el rango no nefrótico, mientras que cuando es mayor a 3500 mg/día x 1.73 m² de superficie corporal, junto con hipoalbuminemia y edema, se define como síndrome nefrótico¹. La hipoalbuminemia conlleva entonces a hiperlipidemia y edema². Es por ello que la pérdida de proteínas a través de la orina produce un desbalance importante del metabolismo proteico y lipídico, que favorece la desproteinización del organismo, con grandes repercusiones sistémicas que llegan a afectar hasta el músculo esquelético. En tal sentido, las alteraciones del aparato locomotor constituyen algunas

de las características clínicas que se observan en los pacientes que presentan alguna nefropatía, y que evolucionan hacia la falla renal crónica; haciéndose más evidente en la fase V de la misma, la cual condiciona la aparición de osteodistrofia renal y neuropatía urémica. En los pacientes con falla renal, usualmente disminuye su masa muscular y se observa debilidad³. Los datos encontrados en la literatura sobre las descripciones histopatológicas en pacientes urémicos terminales que reciben diálisis, muestran atrofia de las fibras musculares de tipo II^{4,5,6}, además de un daño miopático primario, causado probablemente por un déficit de la microcirculación⁷, así como necrosis capilar, que provoca cambios en la cadena respiratoria mitocondrial⁸

A medida que se realizan estudios más minuciosos de las enfermedades glomerulares primarias, se evidencia con más frecuencia que puede producirse un compromiso clínicamente encubierto de otros órganos (piel, pulmón,

etc) y enfermedades que se consideraban clásicamente multisistémicas, pueden presentarse inicialmente sólo con nefropatía. En el presente trabajo se pretende dilucidar, las posibles alteraciones ultraestructurales precoces presentes en el músculo esquelético de pacientes con glomerulopatías primarias que cursan con proteinuria.

MATERIALES Y METODOS

Se estudiaron 4 pacientes (2 mujeres y 2 hombres) con edades comprendidas entre 42 y 66 años pertenecientes al servicio de nefrología del hospital militar «Dr. Calos Arvelo» de Caracas-Venezuela; dos de los pacientes son caucásicos y los otros dos mestizos; todos ellos con diagnóstico inicial de glomerulopatía primaria, corroboradas con biopsias y que cursaban con proteinuria patológica (> de 150 mg de proteínas en orina de 24 horas). Ninguno de los pacientes mostraba evidencia clínica de patología neuromuscular. Se tomó como criterio de exclusión aquellos pacientes con diagnóstico de nefropatía debida a diabetes mellitus, hipertensión arterial o lupus eritematoso sistémico (tablas I). Para ser incluido en el protocolo de estudio cada paciente firmaba un consentimiento informado, y posteriormente se le realizaba su historia clínica completa, con la determinación semiológica de la fuerza muscular y de los reflejos osteotendinosos, según la escala de Marín y col. (1998). Se obtuvieron muestras de sangre de cada uno de los pacientes y al suero obtenido se le realizaron determinaciones de los parámetros de química sanguínea normales y de las enzimas musculares: creatinquinasa (CK), lactatodeshidrogenasa (LDH) y aspartato-aminotransferasa (AST), y alanin-aminotransferasa (ALT) por el método de espectrofotometría de punto final (Tabla I)

También se les realizó a cada uno de los pacientes, una electromiografía de los miembros inferiores, utilizando un aparato Cadwell 5200A, con aguja concéntrica calibre 100 uV; también se llevó a cabo una biopsia de músculo esquelético a nivel del vasto anterior del músculo cuádriceps femoral. Cada biopsia muscular se extendía longitudinalmente sobre un corcho y sujetaba con alfileres en ambos extremos, a longitud de reposo aproximadamente. Inmediatamente se fijó con glutaraldehído frío al 3%, en buffer fosfato a pH 7,4 y 320 mOsmoles y postfijadas en OsO₄ al 1%, deshidratadas en una serie de diferentes concentraciones de etanol e incluidas en Epón. Las secciones ultrafinas fueron teñidas con acetato de uranilo y citrato de plomo, y se observaron

en un Microscopio Electrónico de Transmisión (Hitachi H-500) operado a 75 kV.

RESULTADOS

Los valores obtenidos para los niveles séricos de las enzimas musculares de cada uno de los pacientes estudiados expresados en UI/L, se pueden observar en la Tabla I.

En relación a los registros electromiográficos, en todos los pacientes (caso 1, 2, 3 y 4) se exploraron los siguientes grupos musculares: pedios, tibiales anteriores, gemelos y cuádriceps (Tabla II).

En los casos 1, 2 y 3, los resultados reportados son normales, y en el caso 4 se observó neuropatía periférica junto con una disminución del número de unidades motoras de L4-L5-S1. También se encontró dispersión temporal en el potencial proximal motor del nervio tibial anterior.

Tabla I. Valores de los parámetros de química sanguínea/urinaros y niveles séricos de las enzimas musculares de cada uno de los casos clínicos estudiados con su edad, sexo y tipo de enfermedad renal

Parametro	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
Hemoglobina g/dl	13	14	12	14
Hematocrito vol%	39	43	36	40
Urea mg/dl	18	36	38	26
Creatinina mgr/dl	0.62	1.73	1.48	0.88
Glicemia mg/dl	82	88	88	117
Colesterol mg/dl	313	239	323	211
Triglicéridos mg/dl	220	253	194	124
Proteínas Tot. g/dl	4.46	6.61	4.1	7
Albúmina g/dl	2.38	3.8	2.1	4.2
K ⁺ meq/l	4.7	4.5	4.5	4.3
Cl ⁻ meq/l	109	109	113	---
Cl Creat cc/min	132.8	42.58	69.05	111.5
Proteinuria 24 h g/día	154.7	1157.77	4218.5	431
CK (UI/L)	136	121	77	40
LDH (UI/L)	357	165	184	101
AST (UI/L)	21	22	26	13
ALT (UI/L)	25	19	20	11

Caso 1 (44 años, Femenino, Enfermedad de Cambios Mínimos).

Caso 2 (66 años, Masculino, Glomeruloesclerosis segmentaria y focal).

Caso 3 (57 años, Masculino, Glomeruloesclerosis focal con signos de arterioesclerosis benigna).

Caso 4 (42 años, Femenino, Glomerulonefritis mesangio-proliferativa tipo I).

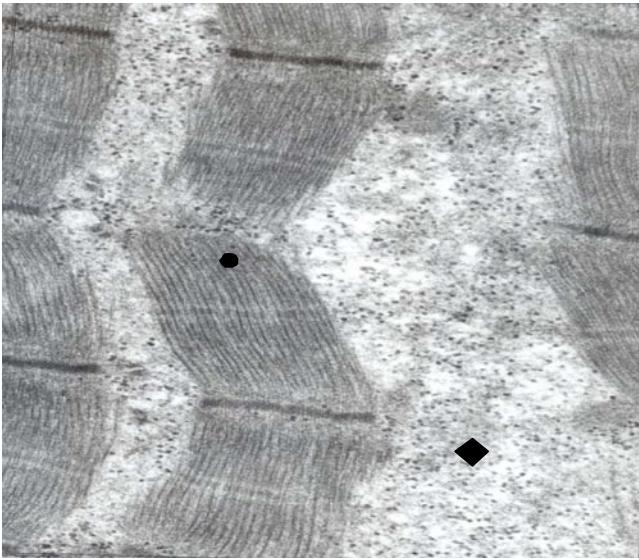
Rangos normales de:

CK: 25-192 UI/L. ; AST: 4-36 UI/L ; ALT: 0-38 UI/L, LDH: Hombres: 80-285 UI/L Mujeres: 103-227 UI/L

Tabla II. Características electromiográficas de cada uno de los pacientes en estudio

Nervio explorado	Paciente	Latencia distal	Velocidad conducción motora (m/s)	Amperios(mV)	Onda f(ms)
Derecho	1*	4.2	50.0	10	46.4
	2*	4.6	50.0	7	50.4
	3*	3.9	51.0	9	52.0
	4**	3.53	56.3	10	52.0
Izquierdo	1*	4.1	50.6	11	96.7
	2*	4.5	50.0	6	51.2
	3*	4.1	51.8	10	52.8
	4**	9.56	54.0	10	51.0

Nervio explorado: Ciático popliteoexterno; Velocidad conducción motora Normal: 40-60 m/s; Amperios Normal: 5-10 mV



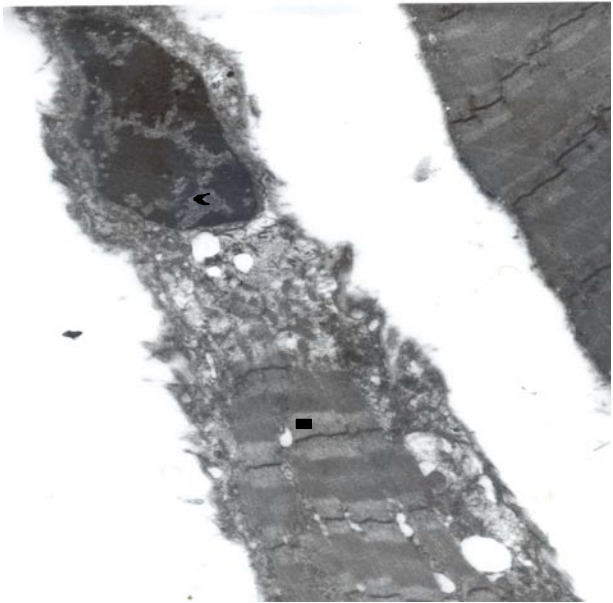
Micrografía 1. Caso 4 (Glomerulonefritis mesangio-proliferativa tipo I). Incremento del espacio intermiofibrilar (▲) y triadas prominentes (●)(12000X).



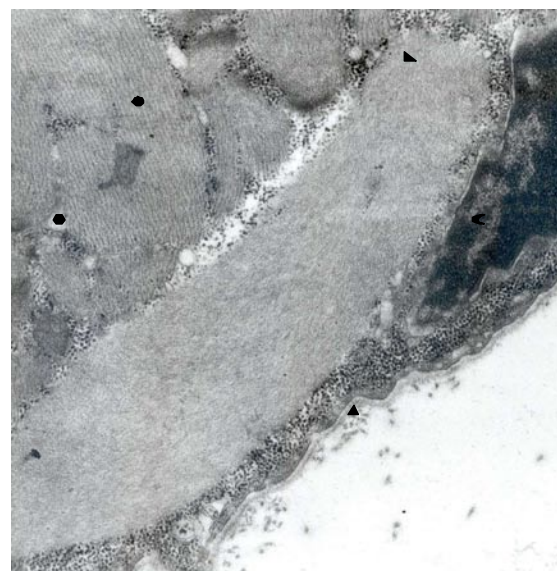
Micrografía 2. Caso 1 (Enfermedad de Cambios Mínimos). Glucogenosomas (▲), gránulos de lipofucsina, mitocondrias con crestas tubulares y triadas prominentes (●)(3500X)

El estudio ultraestructural a nivel del músculo esquelético de cada uno de los pacientes, mostró hinchamiento de los componentes del sistema

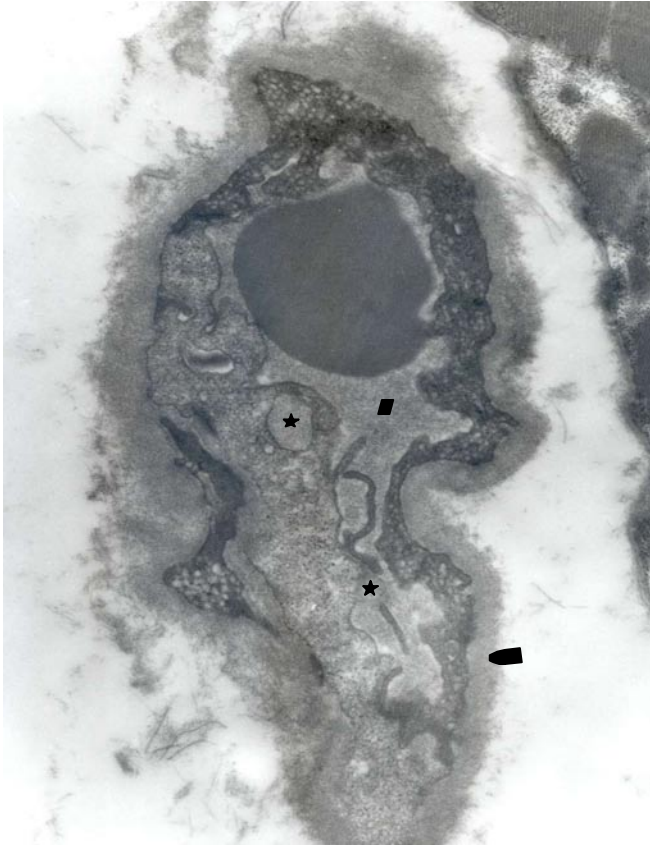
sarcotubular con presencia de triadas prominentes (micrografía 1, 2, y 4), plegamiento del sarcolema (micrografía 4), signos de atrofia muscular, con disminución del diámetro de las fibras (micrografía 3), así como incremento del espacio intermiofibrilar (micrografía 1). En la biopsia tomada al paciente 1, se apreció la presencia de un cuerpo filamentososo (micrografía 4). En todas las micrografías se observaron mitocondrias con crestas tubulares, abundantes partículas de glucógeno; también glucogenosomas (micrografías 2 y 4) y núcleos hiper cromáticos (micrografías 3 y 4). Además se aprecian dos gránulos de lipofucsina y abundantes gotas lipídicas (micrografía 4).



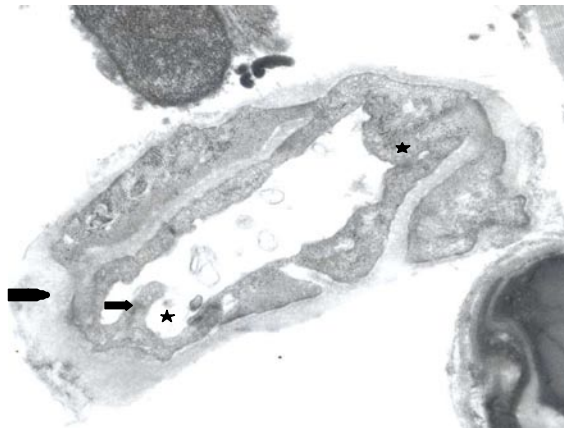
Micrografía 3. Caso 3 (Glomeruloesclerosis focal con signos de arteriosclerosis benigna). Atrofia muscular (■) y núcleo hiper cromático (◄)(5000X).



Micrografía 4. Caso 1 (Enfermedad de Cambios Mínimos).Plegamiento del sarcolema (▲). Glucógenosoma, cuerpos filamentosos (▲) y núcleo hiper cromático intermiofibrilar (◄) y triadas prominentes (●)(17000X).



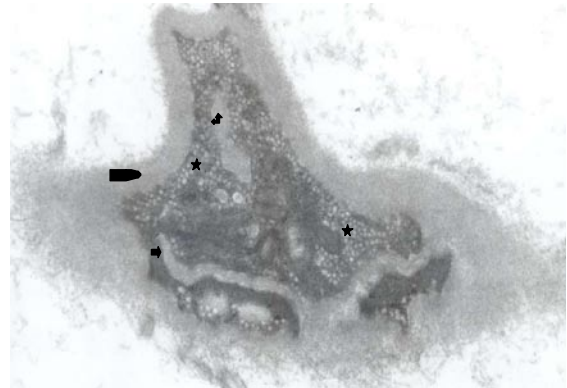
Micrografía 5. Caso 4 (Glomerulonefritis mesangio-proliferativa tipo I). Vesículas pinocíticas y cavéolas (★), obstrucción de la luz capilar y citoplasma electrón denso (■) y engrosamiento de la membrana basal (●) (10000X).



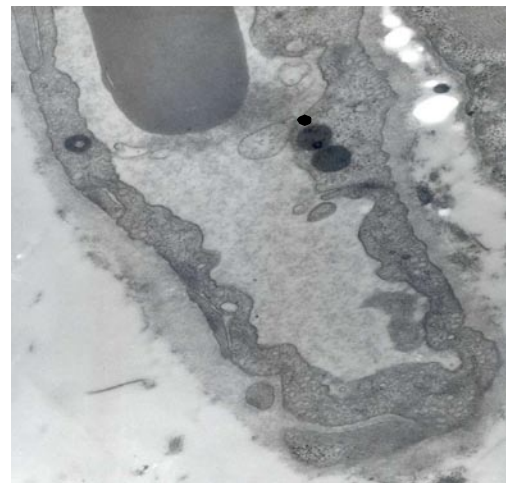
Micrografía 6. Caso 3 (Glomeruloesclerosis focal con signos de arterioesclerosis benigna). Membrana basal engrosada (●) (10000X).

En los capilares intramusculares se observa el citoplasma endotelial muy electrón denso (micrografía 5 y 6), y un número variable de vesículas pinocíticas y cavéolas (micrografías 5, 6, 7 y 9); además de la presencia de estructuras lisosomales (micrografía 8). También se observan prolongaciones del citoplasma endotelial hacia la luz del capilar (micrografías 5 y 6); y en ciertos capilares, la luz del mismo está parcial o totalmente ocluida (micrografías 7 y 9). Por otra parte en las micrografía 6 y 9, se muestran capilares en condiciones degenerativas;

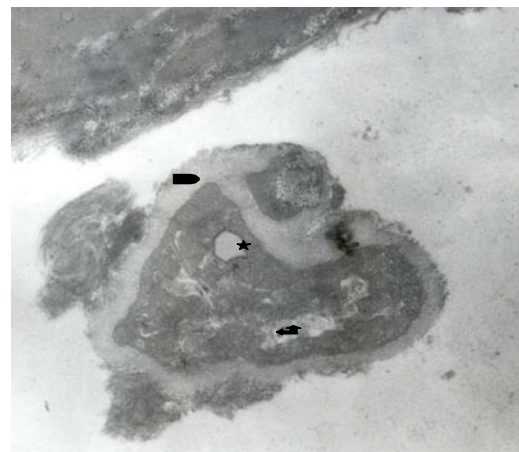
y en todos los capilares se observó engrosamiento de la membrana basal (micrografías 5, 6, 7 y 9). En la Tabla III, se muestra un resumen general de los resultados obtenidos para cada uno de los parámetros estudiados de cada caso clínico en estudio.



Micrografía 7. Caso 4 (Glomerulonefritis mesangio-proliferativa tipo I). Obliteración total del capilar (▲) y membrana basal engrosada (●) (8000X).



Micrografía 8.- Caso 2 (Glomeruloesclerosis segmentaria y focal). Membrana basal engrosada, citoplasma electrón denso y la presencia de estructuras lisosomales (●) (36000X).



Micrografía No. 9.- Caso 1 (Enfermedad de cambios mínimos). Obliteración total del capilar (▲) (2000X).

Tabla III.- Resumen de los resultados obtenidos para cada uno de los parámetros analizados de cada paciente en estudio

Casos	Laboratorio	EMG*	Ultraestructura
1	Aumento de LDH	Normal	Alterada
2	Normal	Normal	Alterada
3	Normal	Normal	Alterada
4	Normal	Alterada	Alterada

DISCUSIÓN

El balance proteico en el músculo esquelético es un mecanismo importante para la homeostasis energética global del organismo, debido a que en este tejido se almacena gran parte de las reservas proteicas del cuerpo. En ausencia de tales mecanismos de conservación de proteínas, la rápida y continua pérdida de proteínas musculares y la pérdida funcional muscular asociada a ella, pueden constituir una amenaza a la vida del individuo. Nicholas y col (1994) han observado en condiciones de ayuno prolongado y en ingesta de dietas hipoproteicas, una disminución en la síntesis y degradación de proteínas del músculo esquelético y, en condición de acidosis una disminución de la síntesis y aumento de la degradación de las proteínas musculares, con el consiguiente desgaste muscular⁹. Lo mismo ocurre, cuando existen pérdidas patológicas de proteínas a través del filtrado glomerular, sobre todo cuando se instaura el síndrome nefrótico. En el tejido muscular esquelético de los pacientes estudiados, uno de los hallazgos observados fue el hinchamiento del sistema sarcotubular y edema del retículo sarcoplasmático y de los túbulos T, siendo más evidentes en los casos 1 y 4. Las crestas tubulares de las mitocondrias, junto con el edema y vesiculación del retículo endoplasmático rugoso, constituyen lo que los patólogos llaman «tumefacción turbia», que corresponde a una acumulación de agua dentro de la célula que está sometida a stress tóxico, e involucra una falla de los mecanismos de control osmótico de la célula, siendo esto la primera causa de muerte celular. Por otra parte, el edema mitocondrial conlleva a la supresión de la producción de ATP, lo que ocasiona una falla en la bomba de Na⁺ dependiente de ATP, provocando la edematización de los compartimientos celulares. La variedad más común de edema es el debido al compromiso de la matriz de la cámara interna mitocondrial. En todas las biopsias musculares estudiadas, también se observaron acúmulos de glucógeno a nivel muscular formando gránulos y glucogenosomas, así como gotas lipídicas. Para los investigadores Shah AJ y col⁴ (1983), estos depósitos de glucógeno y lípidos se observan en pacientes urémicos y en diálisis. Los gránulos de lipofucsina que se observaron en las biopsias musculares de los pacientes evaluados, independientemente de su edad, representan cuerpos residuales intracelulares ulteriores a la actividad lisosomal; la lipofucsina es un forma de pigmento metabólico «de desgaste», el cual puede ser una consecuencia de los cambios metabólicos que resulta de la proteinuria sobre el músculo esquelético. La lipofucsina que representa un índice de cambios progresivos de la índole de la atrofia funcional o patológica, o de lesión crónica¹⁰, no es dañina para la célula ni para su función. Entonces se puede inferir, que las alteraciones crónicas

a nivel estructural de la musculatura esquelética de estos pacientes, puede conllevar a un desgaste precoz del tejido.

Todo lo anteriormente descrito aportan suficiente información para tomar en cuenta el compromiso del músculo esquelético en pacientes con proteinuria, sobre todo el hecho del aumento del espacio intermiofibrilar, el adelgazamiento de las fibras musculares y la pérdida de la arquitectura normal de la sarcómera, no obstante tenemos que tener en cuenta que la desorganización miofibrilar y la pérdida de miofilamentos puede ser una respuesta del músculo a diferentes daños. Hasta los actuales momentos, la información que suministra la literatura sobre la ultraestructura muscular está basada en las fases avanzadas de la falla renal crónica, haciéndose mayor énfasis en la fase terminal de la enfermedad. Es importante destacar el hecho, que para el momento en el cual los pacientes fueron sometidos a biopsia muscular, en dos de ellos no tenían falla renal, otro de los pacientes tenía falla renal estadio II (70-50ml/min) y el otro falla renal crónica III (49-30 ml/min). Los cambios ultraestructurales encontrados en los pacientes estudiados se parecen a los reportados por Diesel y col¹¹ (1993) que describen en la miopatía asociada a la falla renal crónica, una gran variedad de anomalías inespecíficas, incluyendo cambios mitocondriales, degeneración de las bandas Z, pérdida de miofilamentos y acumulación de glucógeno intracelular. Por otra parte, la presencia de cuerpos filamentosos ha sido observada en atrofia neurogénica, distrofia muscular, parálisis periódica y en músculo normal, y aunque no se conoce su composición y su significado patológico, también ha sido descrita en enfermedades autoinmunes¹².

Los cambios ultraestructurales observados en los capilares musculares son de gran importancia morfológica, y de ahí que en este estudio se les dé particular atención. En todas las biopsias se observó engrosamiento de la membrana basal del capilar e hipertrofia irregular del citoplasma de la célula endotelial, con diferentes grados en su densidad electrónica (caso 1, caso 3, caso 4). Además, en los casos 1 y 4 se observó variación en la distribución y número de las vesículas pinocíticas en el citoplasma endotelial. Todos estos cambios son indicativos de una reactividad incrementada de la célula endotelial, secundaria a un proceso inflamatorio. El compromiso en la morfología capilar puede ser tan marcado, como la obliteración total del capilar (caso 1 y 4), siendo precedida por el engrosamiento de la capa endotelial y por la presencia de prolongaciones del citoplasma endotelial hacia la luz del capilar. Este hallazgo es compatible con lo observado por Hernández¹³ y col (1999) en pacientes con hipertensión arterial esencial, y por Márquez¹⁴ y col (2001) en la microvasculatura del músculo esquelético de pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune. La condición autoinmune de los daños musculares esqueléticos observados en las nefropatías con pérdida de proteínas, se refuerza cuando se comparan con los hallazgos descritos por Finol¹⁵ y col (1986) en la enfermedad de Graves-Basedow en donde se manifiesta grado variado de atrofia muscular, pérdida del ordenamiento paralelo de las crestas mitocondriales, depósito de gránulos de glucógeno, gránulos de lipofucsina, glucogenosomas y figuras mielínicas. En este trabajo se

observaron cambios importantes en los capilares musculares, tales como engrosamiento de su membrana basal, la cual con frecuencia se observó reduplicada, diferentes densidades electrónica del citoplasma endotelial, además de la presencia de prolongaciones endoteliales hacia la luz del capilar. Es de fundamental importancia el hecho de que los cambios ultraestructurales del músculo esquelético observados en los pacientes estudiados hasta los momentos, no tienen una correlación funcional, debido a que los niveles séricos de las enzimas musculares fueron normales en todos ellos; además no se evidencia en ninguna de las micrografías observadas infiltrado inflamatorio. Hallazgos similares se han reportado en la atrofia muscular de origen neurológico y en la miopatía hipertiroides¹⁶ de niveles séricos normales de estas enzimas. Además tampoco se observaron cambios electromiográficos en 3 de los 4 pacientes estudiados. En todos los pacientes se reportó un patrón de inserción normal, y en tres de ellos se obtuvo un patrón de reclutamiento voluntario completo.

Para finalizar, en los pacientes evaluados los valores de conducción nerviosa se encuentran dentro del rango de normal de 50 a 56,3 ms en los miembros inferiores, lo que descarta la presencia de enfermedad desmielinizante, en la cual la velocidad de conducción nerviosa aumenta junto con el período de latencia en tales enfermedades¹⁷. En conclusión, se puede inferir que en todos los casos estudiados, no hay evidencia de compromiso neurogénico, en contraste con los pacientes con falla renal crónica estadio V, sometidos a hemodiálisis, en quienes la actividad mioeléctrica está significativamente disminuida¹⁸. Por consiguiente en dichos pacientes la atrofia muscular no está asociado a un proceso neurogénico.

Como conclusión final, todos los hallazgos reportados nos plantean, que en los pacientes con proteinuria secundaria a una glomerulopatía existe un compromiso estructural del músculo esquelético, el cual se hace más evidente a medida que avanza hacia la falla renal. Este compromiso tiene una base microvascular que condiciona cambios del metabolismo muscular. Dada la riqueza microvascular del riñón y del potencial inmunológico de sus células endoteliales y mesangiales, el riñón puede ser asiento de una gran cantidad de efectos inmunológicos con respuesta inflamatoria, que puede estar localizada en su estructura o pasar a la circulación sistémica y afectar de igual forma a la microcirculación de otros tejidos. Lo contrario tiene una gran posibilidad de que ocurra debido a que el mesangio glomerular puede ser la vía final de depósito de complejos inmunes circulantes de origen extrarrenal.

Estas observaciones nos permiten establecer que las entidades nefrológicas que presentan los pacientes estudiados, más que *primarias* son *sistémicas*, ya que los cambios ultraestructurales del músculo esquelético indican que existe un daño microvascular sistémico, similar al observado en otras entidades patológicas como son la miopatía inflamatoria de la esclerosis sistémica¹², en la enfermedad tiroidea autoinmune¹⁴ e incluso en la Enfermedad de Chagas¹⁹ junto con cambios en las fibras musculares independientemente del tipo de daño histológico glomerular y del valor de la proteinuria, el cual

desde el punto de vista clínico es fácil de estimar, por ser una determinación sencilla y de uso común que se hace presente por las características intrínsecas del glomérulo.

REFERENCIAS

1. **Olson, J.** The Nephrotic Syndrome En: Heptinstall R. Pathology of the kidney. Little, Brown and Company, Boston, 1992; pp 780.
2. **Skorecki, K., Nadler, S., Badr, K., Brenner, B.** Manifestaciones renales y sistémicas de la enfermedad glomerular. En: Brenner B, y Rector F. El riñón. Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, 1989; pp 959-960.
3. **Tarasnik, A, Heimer, D., Bark, H.** Effect of chronic renal failure on skeletal and diaphragmatic muscle contraction. *Am Rev Respir Dis.*, **146** (6):1383-1388, 1992.
4. **Shah, A.J., Sargal, V., Quintanilla, A.P., Subramani, V., Sengh, H., Hughes, R.** Muscle in chronic uremia. A histochemical and morphometric study of human quadriceps muscle biopsies. *Clin. Neuropathol.*, **2**(2):83-89, 1983.
5. **Stein, G., Schmidt, A., Sperschneider, H., Keil, E., Michael, R., Hedwig, R.** Morphometric and histochemical studies of the muscle of patients with chronic renal failure and dialysis renal patients. *Z. Urol. Nephrol.*, **79**(10): 559-567, 1986.
6. **Do Prado, L. B., Do Prado, G.F., Oliveira, A.S., Schmidt, B., Carvalho, J.Y.** Histochemical study of the skeletal muscle in children with chronic renal failure in dialysis treatment. *Arq Neuropsiquiatr.*, **56** (3):381-387, 1998.
7. **Savazzi, G.M., Govoni, E., Bragaglia, M.M., Cambi, V., Migone, L.** Ultrastructural findings of uraemic muscular damage: functional implications. *Proc. Eur. Dial. Transplant. Assoc.*, **19**: 258-264, 1983.
8. **Bradley, J.R., Anderson, J.R., Evans, D.B., Cowley, A.J.** Impaired nutritive skeletal muscle blood flow in patients with chronic renal failure. *Clin Sci (Colch)*, **79** (3):239-245, 1990.
9. **Nicholas, E., Tawa, A., Goldberg, L.** Protein and amino acid metabolism in muscle. En: Andrew E, y Franzni C. Myology. Myology Ed.McGraw-Hill. Nueva York, 1994, pp703.
10. **Robbins, S.** Patología estructural y funcional. Editorial Interamericana. México, 1975, pp 47.
11. **Diesel, W., Emms, M., Knight, B.K., Noakes, T.D., Swanepoel, C.R., van Zyl Smit, R.** Morphologic features of the myopathy associated with chronic renal failure. *Am J. Kidney Dis.*, **22**(5):677-684, 1993
12. **Finol, H.J., Márquez, A., Rivera, H., Montes de Oca, I., Muller, B.** Ultrastructure of systemic sclerosis inflammatory myopathy. *J. Submicrosc. Cytol. Pathol.*, **26**(2):245-253, 1994
13. **Hernández, N., Torres, S., Finol, H.J., Vera, O.** Capillary changes in skeletal muscle of patients with essential hypertension. *The anatomical record*, **256**:425-442, 1999.
14. **Márquez, A., Finol, H.J., de Blanco, M.C., Adjounian, H., Pulido-Méndez, M.** Skeletal

- muscle microvascular alterations in euthyroid and hypothyroid patients with autoimmune thyroid disease. *J. Submicrosc. Cytol. Pathol.*, **33** (4):425-432, 2001.
- 15. Finol, H.J., Müller, B., Torres, S., Domínguez, J., Perdomo, P., Montes de Oca, I.** Ultrastructural abnormalities in muscular vessels of hyperthyroid patients. *Acta Neuropathologica*, **71**:64-69, 1986
- 16. Wallach, J.** Interpretation of Diagnostic Test. A synopsis of Laboratory Medicine. Little, Brown and Company. Boston/Toronto/Londres, 1992, pp 62 -240.
- 17. Mendell, J., Griggs, R., Ptáček, L.** Diseases of Muscle. En Harrison T.R. Principles of Internal Medicine. Ed.McGraw-Hill. New York, 1998, pp 2480.
- 18. Wawic-Kosswska, M., Koczocik-Przedpelska, J.** Myoneuropathy in patients with chronic renal failure treated with hemodialysis (HD) an intermitent peritoneal dialysis (IPD). Evaluation of myoelectric activity of selected skeletal muscle in patients with chronic renal failure treated with hemodialysis and intermitent peritoneal dialysis. *Pol Arch Med Wewn.*, **95**(3):229-236, 1996
- 19. Torres, S., Finol, H.J., Montes de Oca, M., Vásquez, F., Puigbó, J.J., Loyo, J.G.** Capillary damage in skeletal muscle in advanced Chaga's disease patients. *Parasitol Res.*, **93**:364-368, 2004.
- Correspondencia:** Dr. Jacobo Villalobos. Instituto de Medicina Experimental. Cátedra de Fisiología, piso 1, oficina 232. Universidad Central de Venezuela. Los Chaguaramos, Municipio Libertador. Caracas-Venezuela.
Correo electrónico: villazu@yahoo.com