

TRASTORNOS DEL METABOLISMO ENERGÉTICO DEL MÚSCULO: MANIFESTACIONES CLÍNICAS, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS MIOPATÍAS QUE CURSAN CON INTOLERANCIA AL EJERCICIO

METABOLIC MYOPATHIES: CLINICAL MANIFESTATIONS, DIAGNOSIS AND TREATMENT OF MYOPATHIES ASSOCIATED WITH EXERCISE INTOLERANCE

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las miopatías en general y la enfermedad de McArdle en particular tienen una gran heterogeneidad clínica, de tal forma que aunque en todos los pacientes con la misma miopatía falla el mismo gen, las manifestaciones clínicas de la enfermedad son muy variables de unos a otros pacientes. Por ello en la actualidad se están estudiando genes moduladores que puedan justificar el distinto grado de clínica de los distintos pacientes afectados de miopatía.

El síntoma común en casi todos los enfermos es la fatiga generalizada en mayor o menor grado, así como los dolores musculares después del ejercicio de cierta intensidad, los músculos más afectados son los de las extremidades superiores y a veces los músculos encargados de masticar en particular en la enfermedad de McArdle, de tal forma que muchos pacientes se quejan de fatiga muscular en los brazos al lavarse los dientes o en la mandibular al hablar o masticar, lo que llega a deteriorar de forma importante la calidad de vida de los pacientes afectados por la miopatía.

Esta intolerancia al esfuerzo se manifiesta con los siguientes síntomas y signos: fatiga y debilidad muscular, que suelen ir acompañados de mialgias y calambres musculares, e incluso de un mayor riesgo de padecer daño muscular (rabdomiolisis) con la consecuente mioglobinuria

Mialgias

El dolor muscular puede ser el síntoma predominante de algunas de las miopatías. El término mialgia es un término muy amplio y pueden manifestarse como focales o generalizadas, relacionadas o no con la actividad física y pueden aparecer de forma precoz o tardía. El dolor muscular se transmite a través de las fibras mielinizadas pequeñas y amielínicas que pueden ser activadas por estímulos mecánicos y sustancias endógenas como las bradicininas, la 5-hidroxitriptamina y el potasio^{1,2}, en la etiopatogenia de las mialgias sintomáticas relacionadas con el ejercicio se han implicado factores mecánicos, inflamatorios e isquémico-metabólicos. En algunos de los enfermos que padecen mialgia se cree que pueda existir una predisposición genética o susceptibilidad a los microtraumas musculares, quizás por alteración de los transportadores de calcio ATP dependientes^{1,3}.

Calambres musculares

Es una contracción aguda, severa, involuntaria y dolorosa de un músculo esquelético. Suele ocurrir en músculos que previamente están acortados y puede aparecer en reposo o tras algunos movimientos, puede involucrar a parte o la totalidad del músculo y ocurre con más frecuencia en gemelos, pies y grandes grupos musculares. La mayoría de los calambres se originan por la hipe-

Margarita Pérez Ruiz

Alejandro Lucía Mulas

Universidad Europea de Madrid

CORRESPONDENCIA:

Margarita Pérez Ruiz

Laboratorio de Fisiología del Ejercicio P-102 (polideportivo). Departamento de Ciencias Morfológicas y Fisiología C/Tajo s/n. Villaviciosa de Odón. 28670 Madrid. E-mail: margarita.perez@uem.es

Aceptado: 30-01-2007 / Revisión nº 203

ractividad del nervio periférico^{3,4}. Los calambres sintomáticos en las enfermedades neuromusculares suelen requerir un esfuerzo mantenido de al menos, moderada intensidad, de tal forma que pueda ocasionar un fallo energético en el músculo.

Contracturas musculares

La contractura muscular es un acortamiento doloroso e involuntario de un músculo, son más duraderas y menos dolorosas que el calambre, el alargamiento o masaje no alivia los síntomas³⁻⁵.

Espasmos musculares

El espasmo muscular se define como una contracción refleja dolorosa o no, de los músculos que rodean una estructura dañada o inflamada, pueden ser provocados por la actividad, percusión, estimulación eléctrica o mecánica de un músculo.

Intolerancia muscular al ejercicio

Es un término impreciso que indica imposibilidad para realizar o continuar un ejercicio debido a la aparición de fatiga, dolor, rigidez o debilidad de los músculos utilizados³, con aparición de mialgia, calambres, o episodios de rabdomiolisis durante el ejercicio o en el postejercicio inmediato⁶.

Fatiga muscular

La fatiga muscular se define como la disminución de fuerza muscular originada durante las contracciones musculares mantenidas, es un proceso normal que acontece durante el ejercicio, pero en la enfermedad neuromuscular a veces no es proporcional al ejercicio realizado.

Mioglobinuria aguda tras ejercicio

La mioglobinuria es consecuencia de una gran mioglobinemias producida por una rabdomiolisis. En las miopatías metabólicas, el ejercicio es el factor precipitante de la mioglobinuria. Como

sintomatología asociada puede presentarse insuficiencia renal aguda por necrosis tubular, debilidad y atrofia muscular.

DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD MUSCULAR

Entre los métodos diagnósticos que pueden ayudar a identificar el trastorno muscular podemos enumerar: La historia clínica, el electromiograma, test de fatiga muscular, test de esfuerzo con análisis de gases, test de esfuerzo con análisis de lactato y amonio, la bioquímica sanguínea, la resonancia magnética nuclear, la biopsia muscular, test de función muscular, test de provocación. Todos ellos juntos son necesarios, dada la gran cantidad de enfermedades musculares existentes, así como la heterogeneidad de cada una de ellas, manifestándose con síntomas muy diferentes en cada enfermo⁷.

La historia clínica nos orienta en el diagnóstico de miopatía pero difícilmente nos proporciona la información exacta del tipo de miopatía de la que se trata.

Los métodos electrofisiológicos convencionales, la estimulación magnética transcraneal, el conteo automático de puntas y las técnicas de estimulación repetitiva a diferentes frecuencias pueden ser aplicados en el estudio de los trastornos relacionados con el ejercicio. Las alteraciones electrofisiológicas en las enfermedades debidas a alteraciones en los canales de membranas sarcolémica, las glucogenosis, los trastornos del metabolismo lipídico y en las miopatías mitocondriales, a pesar de no ser específicas, pueden tener importancia fundamental en la orientación diagnóstica y el seguimiento⁸. Encontrando ausencia de actividad eléctrica en las zonas de músculo donde se produjeron rabdomiolisis en paciente con enfermedad de McArdle⁹.

Los hallazgos encontrados con más frecuencia en las pruebas de esfuerzo con análisis de gases y registro electrocardiográfico son un menor trabajo máxima, menor potencia aeróbica máxima (VO₂ máx), mayor respuesta hiperventilatoria,

menor eficiencia ventilatoria, mayor pendiente de la frecuencia cardíaca, lo que nos indica una mayor frecuencia cardíaca a cada carga de trabajo ejecutada, aparición precoz del umbral anaeróbico, sirviendo estos datos de orientación en el diagnóstico de la miopatía (Tabla 1)¹⁰. La valoración funcional de cada paciente según la miopatía que padece es muy variable, incluso dentro de la misma miopatía podemos decir que existe una gran heterogeneidad. Encontrando una muy baja potencia aeróbica en aquellos pacientes que presentan una miopatía con gran manifestación clínica muscular, por ejemplo las miopatías por defecto de la cadena respiratoria.

Los hallazgos encontrados en las cinéticas de lactato y amonio, nos orientan hacia alguna miopatía concreta, como es el caso de la gluco-genosis tipo V, donde el lactato permanece sin cambios respecto al reposo durante la prueba de esfuerzo y el amonio aumenta de forma importante en cada carga de trabajo. Este hecho sucede por la imposibilidad de obtener glucosa -6P desde el glucógeno muscular almacenado y por tanto la imposibilidad de que entrando en las vías anaeróbicas de producción de energía desde dicha glucosa -6P se puede obtener ácido láctico.

Tradicionalmente se realizan valoraciones de la capacidad muscular tras ejercicios intensos y de corta duración sostenidos bajo condiciones de isquemia con análisis de lactato, amonio y piruvato. Este test es un medio útil para la diferenciación de las miopatías metabólicas, permitiendo una orientación diagnóstica en ausencia de otros datos (Tabla 2)¹¹.

Marcadores bioquímicos como el aumento de CPK pueden indicarnos daño muscular, junto con el aumento de inopina, hipoxantinas y ácido úrico ponernos en la pista de la enfermedad de Tauri¹².

El diagnóstico preciso de la enfermedad una vez realizada la sospecha se realiza buscando la mutación en el gen correspondiente a través de una biopsia muscular, a veces ésta puede ser sustituida por la búsqueda de la mutación en

sangre, esto sólo puede sustituir a la biopsia en algunos grupos étnicos muy concretos donde no se sospeche la posibilidad de que existan algunas mutaciones nuevas y privadas.

La biopsia muscular es una herramienta útil, aporta diagnósticos definitivos en algunos casos, fiables orientaciones diagnósticas en muchos, y es aceptable marcador genérico en la mayoría de los casos. La muestra de músculo obtenido por biopsia debe ir acompañado de un buen resumen de historia clínica y de resultados analíticos destacables. Dicha biopsia es procesada con técnicas apropiadas como la PCR a tiempo real para determinar la existencia de la mutación del gen que corresponde al fallo de la enzima que buscamos.

De la deficiencia de fosforilasa son clásicas en la biopsia la aparición de vacuolas PAS positivas intermiofibrilares o subsarcolemas no resistentes.

	Miopatía	Controles	P<0,05
Velocidad (km/h)	4,2 ± 0,5	4,7 ± 0,3	<0,001
Duración (min)	14 ± 3	18 ± 3	<0,01
Potencia (W)	143 ± 47	187 ± 40	<0,01
VO ₂ (l/min)	1,96 ± 0,65	2,78 ± 0,71	<0,001
VO ₂ (ml/kg/min)	27 ± 8	40 ± 7	<0,001
FC máx (lpm)	171 ± 19	188 ± 10	<0,001
FC max/VO ₂ max	11 ± 3	14 ± 3	<0,01

Fuente: Fernandez-Guerra J, et al. *Neurología* 1997;12(Supl)¹⁰

TABLA 1.
Parámetros fisiológicos obtenidos en una prueba de esfuerzo en un grupo de enfermos con miopatía mitocondrial

Miopatías que cursan con curva plana de lactato

- Trastorno de la gluco-genolisis:
 - a) Déficit de fosforilasa
 - b) Déficit de fosforilasa cinasa
 - c) Déficit de fosfofructocinasa
 - d) Déficit de enzima desramificante
 - e) Déficit de fosfogliceratocinasa
 - f) Déficit de fosfoglicetamutasa
- Miopatía alcohólica
- Miopatía hipotiroidea

Miopatías que cursan con excesiva producción de lactato

- Miopatías mitocondriales
- Parálisis periódica hipopotásémicas

Fuente: Muñoz Málaga A, et al. *Neurología* 1997;12(Supl)¹¹.

TABLA 2.
Miopatías que cursan con insuficiente y excesiva producción de lactato.

tes al tratamiento con la diastasas. El glucógeno libre, aumentado y de apariencia normal, se evidencia con los estudios ultraestructurales; a veces se describen alteraciones mitocondriales y del retículo sarcoplásmico. La clave diagnóstica reside en la ausencia de actividad de miofosforilasa demostrada con la correspondiente técnica histoquímica¹³. La glucogenosis de Tauri por deficiencia en fosfofructocinasa puede mostrar acumulaciones de glucógeno subsarcolemales y algunas acumulaciones PAS positivas resistentes a la digestión con la diastasa. La ausencia de actividad de la enzima específica en la correspondiente demostración histoquímica es definitiva. Cada una de las miopatías tienen mayor o menor expresividad morfológica con unas características específicas y propias de la miopatía, pero el diagnóstico se sustenta en la demostración histoquímica específica que evidencia ausencia de actividad enzimática concreta.

TRATAMIENTO

En alguna de las miopatías más estudiadas como por ejemplo la enfermedad de McArdle, se han intentado proponer pautas terapéuticas con el fin de aumentar la resistencia a la fatiga y evitar el bloqueo metabólico mediante el aporte de sustratos al músculo, los resultados de estos estudios son controvertidos y heterogéneos, de tal forma que al intentar pasar el ensayo a la población enferma, los resultados positivos dependen del grado de la enfermedad y del estado del músculo en ese momento en el que inicia la propuesta terapéutica.

En algunas miopatías en las que no existe un bloqueo mitocondrial son indicados los ejercicios aeróbicos a una intensidad individualizada y con unas pautas nutricionales adecuadas para cada paciente para intentar mantener la masa muscular activa y con menor grado de atrofia, para mantener la capacidad funcional del sujeto y evitar así enfermedades asociadas al sedentarismo. Parece ser para algunas miopatías una modalidad terapéutica simple y efectiva siempre y cuando se utilice a una intensidad individualizada para cada enfermo de tal forma que produzca

adaptaciones de los sistemas y no lesione el tejido muscular ocasionando mayor rhabdomiolisis que la que ocasiona el propio reposo.

La terapia génica puede ser una solución para estos pacientes y aunque ya existe algunos trabajos a este respecto todavía pasaran años para poder aplicarla en humanos, dicha terapia se basa en conseguir la normalización de la función de los mioblastos a través de la transferencia de ADN de miofosforilasa activa para que estos mioblastos comiencen la expresión de miofosforilasa y normalicen la función metabólica^{14,15}.

Aunque se sigue investigando para poder dar una solución satisfactoria a estos enfermos y poder solucionar su déficit enzimático hoy por hoy no existe ningún tratamiento etiológico para estos enfermos.

EXPLORACIÓN MÉDICA PREVIA AL DISEÑO DEL PROGRAMA DE EJERCICIO

Dado que en muchas de estas miopatías pueden manifestar síntomas durante el ejercicio, debido al incremento de las necesidades metabólicas, las exploraciones y pruebas complementarias realizadas en situaciones basales son normales, lo cual dificulta el diagnóstico. Así, la evaluación de estas miopatías utilizando el ejercicio son de gran utilidad diagnóstica y sirven en algunos casos para evaluar la capacidad funcional del sujeto y marcar las intensidades del programa de ejercicio de forma individualizada para cada paciente.

La realización de una prueba de esfuerzo en estos pacientes ofrece información importante sobre la capacidad funcional del paciente, esto nos ayuda a saber programar la intensidad de ejercicio adecuada para la mejora cardiorrespiratoria, siendo importante en esta patología una adecuada individualización de las cargas de trabajo en la programación del ejercicio a realizar. Ante la posibilidad de producirles daño muscular no está indicado realizar una prueba de esfuerzo máxima, sino limitada por síntomas musculares.

En cualquier caso antes de iniciar un programa de ejercicio debería realizarse una prueba de esfuerzo para descartar o valorar la enfermedad coronaria, por lo que está indicada la ergometría con monitorización continua del trazado electrocardiográfico.

Los hallazgos más importantes detectados en la prueba de esfuerzo de los pacientes afectados de glucogenosis son: consumo de oxígeno pico bajo, hasta un 35-50% de sus valor teórico, respuesta circulatoria hipercinética, respuesta ventilatoria elevada para la carga de trabajo desarrollada y baja producción o ausencia de formación del lactato^{16,17}. Estos trastornos son debidos a la incapacidad para utilizar los hidratos de carbono durante el ejercicio, de manera que cuando aumenta la disponibilidad de sustrato sanguíneo como la glucosa aumenta la tolerancia al esfuerzo disminuyendo la respuesta cardiorrespiratoria. De ahí que en algunas miopatías en las que falla la degradación del glucógeno muscular se realice la prueba de esfuerzo previa ingestión 15 minutos antes de realizar la prueba de esfuerzo de una bebida con un contenido de 75 g de sucrosa oral⁹.

En los pacientes que padecen déficit de carnitina y de carnitina-palmitoil- transferasa se observa un cociente respiratorio en reposo cercano a 1, indicando una dependencia anormal de los músculos en reposo del metabolismo hidrocárbónico, esto se acompañó de un descenso de la oxidación de los ácidos grasos, los cuales presentaban altas concentraciones en plasma. El consumo de oxígeno que representa la capacidad funcional parece estar menos deteriorado que en otras miopatías metabólicas, presentando valores muy cercanos a la normalidad¹⁸.

Apenas existe información acerca del test de esfuerzo en los pacientes con defectos del metabolismo del piruvato que comprende el déficit de piruvato-deshidrogenasa y el de piruvato-carboxilasa.

Los pacientes que padecen defectos en la cadena respiratoria y son sometidos a pruebas de esfuerzo se caracterizan por tener una potencia aeróbica baja, taquicardia excesiva en relación

con la intensidad de esfuerzo, gasto cardíaco normal pero con pendiente de incremento en relación al VO_2 elevada, hasta tres veces respecto a los valores normales, también encontramos un incremento exagerado de la ventilación pulmonar¹⁹.

En general, las indicaciones y contraindicaciones de la prueba de esfuerzo son similares a las de los pacientes con enfermedad cardíaca²⁰, teniendo en cuenta que en estos pacientes la limitación de la prueba está a nivel muscular.

Bogaard, *et al.*^{21,22} realizaron el primer estudio controlado que analiza, además de las variables más importantes del test de ejercicio, el umbral anaeróbico, observando que se encontraba francamente bajo en los pacientes con miopatía, tal vez por la utilización temprana de energía anaeróbica, tal vez provocado esto por el deterioro en las cinéticas de reacción de la cadena respiratoria mitocondrial, aunque no debemos desestimar la falta de entrenamiento y el desacondicionamiento muscular de estos pacientes, hecho que puede justificar en parte por la aparición temprana de dicho umbral anaeróbico.

Los resultados del estudio de Fernandez-Guerra, *et al.*¹⁰, son los que se detallan en la Tabla 1, la resistencia al ejercicio, en minutos, fue menor de forma significativa en el grupo de miopatía, presentando además menor potencia máxima y menor VO_2 máx.

Ergometría

El objetivo principal de la ergometría es evaluar el estado funcional y cardíaco del paciente que padece una miopatía. La valoración de determinadas variables fisiológicas nos ayudan a marcar la intensidad apropiada e individual para cada sujeto en su programa de ejercicio. La afectación funcional puede ser valorada por el tiempo de marcha en tapiz rodante, el tiempo de marcha libre de dolor muscular y el tiempo hasta que se alcanzan síntomas. Es importante familiarizar al paciente con el test de esfuerzo en relación con la sensación de dolor, y no se debe permitir que el paciente se sujete a las barras de seguridad, si la ergometría se realiza en tapiz rodante.

Dentro de los ergómetros más usado se encuentra el tapiz rodante o el cicloergómetro, los protocolos más aceptados utilizados en el tapiz rodante son los que se utilizan para la valoración del enfermo cardiovascular, entre los que destacamos el Bruce o el Balke modificado, la desventaja de este tipo de ejercicio es que utiliza pendiente importantes en cada escalón de trabajo, siendo esto una limitación importante para el enfermo muscular dada su limitación local muscular y su desacondicionamiento cardiovascular.

Básicamente, el tipo de test dependerá de si el objetivo es el diagnóstico de una posible enfermedad coronaria o la prescripción de ejercicio individualizada.

Los test de esfuerzo en cicloergómetro utilizados en nuestro laboratorio en la valoración de algunas miopatías como la enfermedad de McArdle's son protocolos incrementales en rampa 5- 10 w/min, con un calentamiento sin carga de 15

minutos para elevar la temperatura muscular y así evitar el "second wind" o segundo aliento consiguiendo una adaptación del músculo a la disminución de sustratos, clave en el metabolismo oxidativo²³, estos test de esfuerzo están siempre limitados por síntomas. En los enfermos de McArdle se realizan los test previa ingesta de 75 g de sucrosa con el fin de que tengan posibilidad de usar este sustrato durante la prueba de esfuerzo, hecho que condiciona una mejor resistencia al esfuerzo, aumentando el tiempo de prueba libre de síntomas y una mejora de la respuesta cardiovascular y de la percepción de esfuerzo al esfuerzo (Figura 1 y 2)⁹.

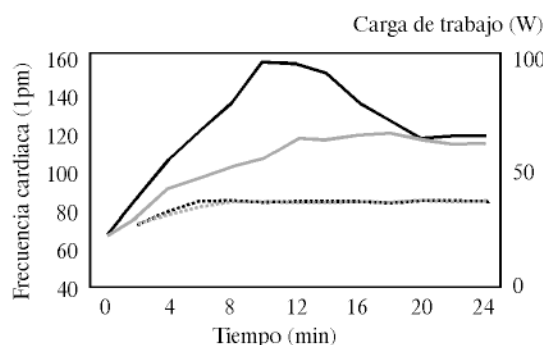
Test de ejercicio en isquemia

El test de esfuerzo en isquemia consiste en determinar de forma seriada lactato, amonio y piruvato tras la realización de un esfuerzo muscular corto y sostenido en condiciones de isquemia.

Este test de valoración tiene una finalidad especialmente de screening o aproximación diagnóstica ante un paciente con clínica sospechosa de padecer una miopatía.

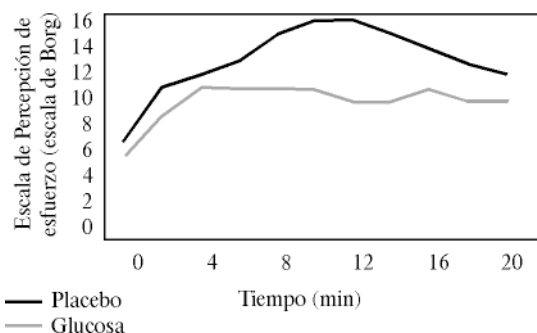
Antes de comenzar el test el paciente permanece 30 minutos tumbado en reposo y se extrae muestra de sangre venosa para medir el lactato basal, a continuación se insufla aire con un manguito de presión en el brazo por encima de la presión sistólica (en general 200 mm de Hg) para asegurar la isquemia de la mano, el paciente en ese momento debe realizar un ejercicio de flexo-extensión forzada de los dedos de la mano durante un minuto y a continuación se mide en sangre venosa el valor de lactato obtenido al finalizar el minuto de ejercicio en isquemia así como a los 3, 5 10 y 20 minutos de haber finalizado el ejercicio, en la tabla 2 aparecen enumeradas las miopatías que cursan con insuficiente producción de lactato y aquellas que lo hacen con excesiva producción de lactato¹¹. La Figura 3 muestra los valores medios y desviación estándar de la proporción de ascenso de lactato, expresado el número de veces el valor basal en 47 controles sanos, 12 pacientes con enfermedad de McArdle, 55 con miopatía mitocondrial, 30 con miopatía lipídica y 38

FIGURA 1.
Respuesta de la frecuencia cardiaca durante un test de esfuerzo en cicloergómetro en 12 pacientes con enfermedad de McArdle bajo los efectos de una bebida con un contenido de 35 g y 75 g de sucrosa contrastado con bebida placebo



Fuente: Vissing J, Haller RG. *N. Engl. Med.* 2003;349:2503-9⁹.

FIGURA 2.
Percepción de esfuerzo analizada por escala de Borg (6-20) en 12 pacientes de McArdle en un test de esfuerzo después de la ingesta de glucosa o placebo



Fuente: Vissing J, Haller RG. *N. Engl. Med.* 2003;349:2503-9⁹.

con miopatía sin defecto bioquímico. Pudiendo apreciar que sólo los pacientes con enfermedad de McArdle presentaron diferencias significativas respecto a los controles sanos, presentando en todos los casos curva plana de lactato. Esto demuestra la utilidad del test en estos defectos de la glucogenolisis, ya que un resultado normal permite descartar razonablemente un defecto de la miofosforilasa, lo que puede ser especialmente útil en el estudio de familiares asintomáticos, en el resto de grupos con enfermedad miopática estudiados se observa una elevación de lactato similar a los controles¹¹.

PROGRAMA DE ENTRENAMIENTO

Cuando a un paciente se le diagnostica una enfermedad muscular, surgen muchas preguntas acerca del pronóstico, las posibles intervenciones, el tratamiento y la transmisión genética. Sin embargo, los pacientes generalmente también están preocupados por saber como dicha patología va a influir en las actividades de la vida diaria, en la participación en deportes o en su trabajo. Para responder a estas preocupaciones, es necesario realizar ensayos controlados de esfuerzo físico que incluyan entrenamientos de fuerza y ejercicios aeróbicos en estos pacientes. En los sujetos sanos, la intervención más adecuada para mejorar la fuerza y la función cardiorrespiratoria es el entrenamiento. El entrenamiento de fuerza o los programas de ejercicios aeróbicos más integrales, en pacientes con enfermedades musculares, pueden aumentar la función muscular y cardiorrespiratoria y prevenir la atrofia muscular adicional al desuso²⁴. Sin embargo, el exceso de ejercicio muscular que ocasione episodios de rabdomiolisis puede acelerar la progresión de la enfermedad²⁵.

La mayoría de los estudios publicados han agrupado a los pacientes con diferentes trastornos neuromusculares, incluidas las miopatías, las neuropatías y las enfermedades de la neurona motora, como la fisiopatología de estos trastornos es diferente, su respuesta a una intervención de entrenamiento es diferente. Por consiguiente, las conclusiones sobre los efectos del entrenamiento obtenidas en estas poblaciones

mezcladas no pueden extrapolarse fácilmente a los pacientes con enfermedades neuromusculares específicas^{26,27}. Para intentar resolver este tema Van der Kooi, *et al.*²⁸ examinan sistemáticamente la eficacia y seguridad de las pruebas provenientes de ensayos controlados aleatorios sobre la eficacia y la seguridad del entrenamiento de fuerza y el entrenamiento aeróbico en pacientes con enfermedades musculares, para ello hace una búsqueda en los ensayos aleatorios del registro del Grupo Cochrane de Enfermedades Neuromusculares y en Medline durante los últimos 6 años, se incluyeron todos los ensayos en los que participaban sujetos con un diagnóstico bien descrito de una enfermedad muscular como la miopatía inflamatoria, las miopatías metabólicas, las distrofias musculares, las enfermedades musculares con miotonía. Se incluyeron asimismo todas las formas de entrenamiento de fuerza y de resistencia con una duración, al menos, de diez semanas según las recomendaciones señaladas por el Colegio Americano de Medicina del Deporte ACSM^{29,30}. En los últimos años nuestro grupo de trabajo ha publicado varios casos de pacientes con enfermedad de McArdle de distintas edades que realizan ejercicio físico regular a una intensidad individualizada de acuerdo a la capacidad funcional obtenida en la prueba de esfuerzo^{23,31,32}.

La respuesta al ejercicio es muy distinta en cada paciente, pero en general cuando los pacientes son disciplinados y consiguen introducir el ejercicio junto a las pautas nutricionales indicadas

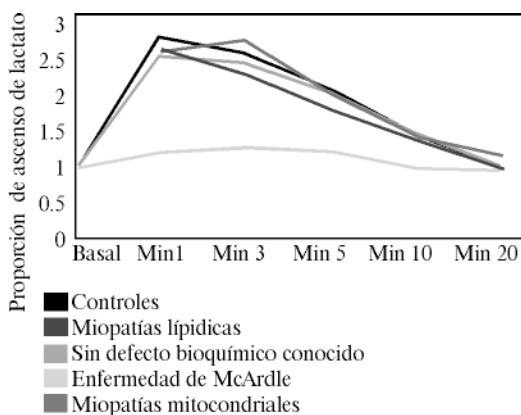


FIGURA 3. Valores medios de la proporción de ascenso de lactato, expresado en número de veces el valor basal, en 47 controles sanos, 12 pacientes con enfermedad de McArdle, 55 con miopatía mitocondrial, 30 con miopatía lipídica y 38 con miopatía sin defecto bioquímico conocido

Fuente: Muñoz Málaga A., *et al.* Neurología 1997;12(Supl 1).

en sus hábitos de vida, la respuesta es satisfactoria. Se intenta conseguir que el paciente mantenga una vida activa y conserve su masa muscular para evitar que de forma temprana comiencen las patologías cardiovasculares y metabólicas asociadas a la vida sedentaria.

1. ENTRENAMIENTO DE FUERZA

Para el entrenamiento de fuerza efectivo, las recomendaciones del Colegio Americano de Medicina del Deporte^{29,30} dictaminan que debe ser un programa individualizado, progresivo y que proporcione un estímulo a todos los grupos musculares principales. Al menos, un conjunto de 8-10 ejercicios para los principales grupos musculares de dos a tres días por semana. La mayoría deben poder completar de 8 a 12 repeticiones de cada ejercicio, a excepción de las personas más mayores o con más manifestación de su patología muscular que deben hacer de 10 a 15 repeticiones con menor resistencia. La duración de la sesión de ejercicio debe ser de 60 minutos para no interferir demasiado con otras actividades de su vida diaria y así producir una mayor adherencia al programa que en definitiva es lo importante para dar continuidad al programa y provocar las adaptaciones buscadas con esta herramienta, que es el ejercicio. Para comenzar a observar efectos del programa de fuerza se necesitan por lo menos diez semanas, las primeras adaptaciones originadas en las primeras seis semanas de intervención son adaptaciones de tipo neural y luego pueden comenzar a aparecer las adaptaciones sobre el tejido muscular originando hipertrofia muscular.

2. ENTRENAMIENTO DE RESISTENCIA CARDIORESPIRATORIA

Para el entrenamiento con ejercicios aeróbicos el Colegio Americano de Medicina del Deporte^{29,30} establece que la modalidad de la actividad puede ser cualquiera que use grandes grupos musculares, que pueda mantenerse continuamente y sea rítmica y aeróbica. La frecuencia óptima es de

tres a cinco días a la semana. La intensidad de la actividad realizada debe ser del 55% al 90% de la frecuencia cardíaca máxima, o del 40% al 85% de la reserva cardíaca máxima o del consumo de oxígeno máximo ($\text{VO}_2 \text{ max}$). La duración del entrenamiento debe ser de 20 a 60 minutos continuos o interválicos en episodios de al menos diez minutos hasta completar la duración indicada a la intensidad efectiva para originar adaptaciones.

Para cualquier de los programas establecidos en el enfermo neuromuscular es importante la supervisión regular del mismo, ya que la supervisión regular del entrenamiento optimiza el efecto del mismo y mejora la seguridad y el cumplimiento.

EFFECTIVIDAD DEL PROGRAMA DE ENTRENAMIENTO

La efectividad de los programas de ejercicio se evalúan analizando diversas variables como la fuerza muscular, expresada en medidas de resistencia o fatiga, evaluaciones funcionales del rendimiento muscular (actividades cronometradas como subir y bajar escaleras, levantarse de una silla.), encuestas de calidad de vida, niveles de creatin fosfoquinasa (CPK) o de mioglobina sérica indicativos de permeabilidad de la membrana muscular, sintomatología como dolor muscular o fatiga. Los resultados obtenidos en el grupo de pacientes con miopatía sometidos a entrenamiento se comparan con el grupo de enfermos que no hacen ejercicio, para así determinar si es efectivo el programa. Entre los resultados disponibles en los ensayos revisados se observa que la mejora originada en la fuerza muscular expresada como resistencia en el grupo sometido a entrenamiento fue mayor y significativo, pero tal vez ocasionada esta diferencia por una disminución en la fuerza en el grupo no sometido a ejercicio²⁸.

En las pruebas funcionales y las tareas cronometradas de los distintos test funcionales como levantarse y sentarse de una silla, caminar 9, 14 metros, subir tres escalones estándar⁷, ninguno

de los resultados demostró cambios significativos relevantes en las diferencias de medidas entre los grupos de tratamiento de cada ensayo.

Las pruebas realizadas en nuestro laboratorio a 44 pacientes con enfermedad de McArdle indican que la potencia aeróbica expresada como VO_2 pico, parámetros cardiorespiratorios es muy baja si la comparamos con población sana (Tabla 3), todos ellos han sido sometidos a un programa de ejercicio aeróbicos a dosis individualizadas, la experiencia nos dice que no todos han sido disciplinados en el cumplimiento de las recomendaciones, algunos han sido ya reevaluados y podemos decir que han mejorados su potencia aeróbica y trabajo físico, estos son datos todavía no publicados y por tanto no deben ser tomados al pie de la letra. La respuesta al ejercicio es mejor en el hombre que en la mujer tal vez porque ésta tiene un mayor deterioro funcional al comenzar el programa o tiene una peor conservación de la masa muscular.

Los trabajos de Oliver, *et al.*³³ en este sentido revelan una mejor tolerancia al ejercicio en los enfermos de McArdle después de 8 semanas de entrenamiento y observan que los pacientes físicamente más activos experimentan una menor severidad de los síntomas musculares, aunque no encuentran correlación entre el nivel de actividad física y los episodios de calambres musculares y hemoglobinuria que experimentan algunos de los enfermos. La fatiga muscular inducida por el entrenamiento duró menos de una hora. Parece

que los resultados no muestran un efecto dañino del entrenamiento por el uso de los músculos que padecen una distrofia muscular lentamente progresiva pero por el momento no existen demasiadas pruebas suficientes para establecer que ofrecen beneficios. No hay pruebas suficientes para la prescripción general de programas de ejercicios en estos trastornos. La recomendación actual, con respecto al entrenamiento real, es que debe hacerse bajo la supervisión de un personal especializado que pueda vigilar los efectos secundarios, prevenir las lesiones y combinar los ejercicios de entrenamiento de fuerza con ejercicios más funcionales que promoverán la generalización de los efectos del entrenamiento a las actividades de la vida cotidiana.

Aunque es difícil cuantificar la gravedad de la enfermedad debemos tenerlas en cuenta a la hora de establecer la efectividad de un programa de entrenamiento, ya que se piensa que las diferencias de la gravedad de la enfermedad pueden influir fuertemente en el resultado del entrenamiento. Los participantes en un estudio deben ser estratificados según la gravedad de la enfermedad, así como por su nivel de actividad ya que pueden influir en su mejora, como así sucede en los sujetos sanos²⁹.

Las recomendaciones del ACSM Position Stand en "The Recommended Quantity and Quality of Exercise for Developing and Maintaining Cardiorespiratory and Muscular Fitness, and

Variable	McArdle varón Nº= 24	Control varón Nº=24	McArdle mujer Nº=22	Control Mujer Nº=22
Edad (años)	37±2	37±2	37±3	37±3
Altura (cm)	172±1,2	176±1,6	161±1,6	154±7,8
Peso (kg)	74,8±2,1	83±2,4	62,3±2,5	62,6±1,6
VO_2 pico ($\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$)	18,7±0,9 *	40,5±1,9	13,7±1,0 *	32,6±1,5
FC (lpm)	153±5 *	179±3	140±5 *	174±4
$[\text{Lactato}]_{\text{pico}} \text{mM}\cdot\text{l}^{-1}$	1,9±0,2 *	8,7±0,6	1,7±0,1 *	6,4±0,4
$[\text{NH}_3^+]_{\text{pico}} \mu\text{mol}\cdot\text{l}^{-1}$	252,1±22,7 *	178,5±10,7	185,7±24,5 *	148,3±11,3
$W_{\text{pico}} (\text{W}\cdot\text{kg}^{-1})$	1,0±0,0 *	3,0±0,1	0,9±0,1 *	2,7±0,1

TABLA 3.
Capacidad de ejercicio en pacientes con enfermedad de McArdle
*p<0,001

Fuente: Maté Muñoz JL, *et al.* J. Sports Med. 2007;17(4):297-303

Flexibility in Healthy Adults³⁰ pueden usarse como requisito mínimo para la prescripción de un sistema de ejercicio eficaz, estandarizado, pero seguro e individualizado que tenga en cuenta el nivel de estado físico previo al entrenamiento.

Se necesitan más estudios sobre los efectos de los programas de entrenamiento limitados para las enfermedades musculares específicas, sobre el nivel básico de la función muscular y de la capacidad aeróbica. Ya existe suficiente experiencia profesional para ejecutar los programas de entrenamiento en la medicina deportiva y deben reclutarse expertos en fisiología del ejercicio. Para futuros estudios se debería tener muy en cuenta que aunque los participantes con diferentes trastornos neuromusculares podrían participar en un programa de ejercicio único, los datos obtenidos del mismo deben ser analizados individualmente para cada enfermedad muscular específica, porque las diferencias de su fisiopatología pueden causar diferentes respuestas al entrenamiento.

En los pacientes con trastornos neuromusculares, la combinación de debilidad muscular, fatiga, dolor y dificultad para el ejercicio produce poco a poco una disminución de la actividad física y un modo de vida sedentario³⁵. La inactividad física repercute negativamente en la calidad de vida y en los resultados de salud. Está demostrado que los adultos sanos, los ancianos, y los pacientes cardíacos que aumentan su actividad física y participan en programas integrales de ejercicio que incorporan actividades aeróbicas, entrenamiento de fuerza y ejercicios de flexibilidad, reducen el riesgo de varias enfermedades crónicas como la diabetes, la obesidad, la osteoporosis²⁹. Por consiguiente, los indicadores del riesgo de enfermedades crónicas como la presión arterial, la frecuencia cardíaca en reposo, la masa corporal, la tolerancia a la glucosa, el nivel de colesterol, la capacidad funcional y la densidad ósea podrían ser útiles como medidas de resultado adicionales aunque apenas nada se sabe sobre los riesgos de las comorbilidades crónicas en pacientes con trastornos neuromusculares.

RESUMEN

Las miopatías en general y la enfermedad de McArdle en particular tienen una gran heterogeneidad clínica, de tal forma que aunque en todos los pacientes con la misma miopatía falla el mismo gen, las manifestaciones clínicas de la enfermedad son muy variables de unos pacientes a otros.

El síntoma común en casi todos los enfermos es la fatiga generalizada en mayor o menor grado, así como los dolores musculares después del ejercicio de cierta intensidad, los músculos más afectados son los de las extremidades superiores. Esta intolerancia al esfuerzo se manifiesta con los siguientes síntomas y signos: fatiga y debilidad muscular, que suelen ir acompañados de mialgias y calambres musculares, e incluso de un mayor riesgo de padecer daño muscular (rabdomiolisis) con la consecuente mioglobulinuria.

Entre los métodos diagnósticos que pueden ayudar a identificar el trastorno muscular podemos enumerar: La historia clínica, el electromiograma, test de fatiga muscular, test de esfuerzo con análisis de gases, test de esfuerzo con análisis de lactato y amonio, la bioquímica sanguínea, la resonancia magnética nuclear, la biopsia muscular, test de función muscular, test de provocación. Todos ellos juntos son necesarios, dada la gran cantidad de enfermedades musculares existentes, así como la heterogeneidad de cada una de ellas, manifestándose con síntomas muy diferentes en cada enfermo. La terapia génica puede ser una solución para estos pacientes y aunque ya existe algunos trabajos a este respecto todavía pasaran años para poder aplicarla en humanos, así que mientras tanto debemos mantener la calidad de vida de estos pacientes evitando la pérdida progresiva de su masa muscular relacionada directamente con enfermedades asociadas al sedentarismo y para ello contamos con el ejercicio como arma terapéutica que bien dosificada y con un seguimiento adecuado e individualizado puede brindar a este enfermo neuromuscular una mejora de su salud general.

Palabras clave: Enfermedad neuromuscular. Miopatía. Clínica. Diagnóstico. Tratamiento. Ejercicio.

SUMMARY

Myopathies in general and McArdle disease in particular have heterogeneous phenotype manifestations, i.e. the same genetic defect can be associated with varying clinical manifestations. The most common symptom is easy fatigue during exercise and myalgia (affecting mostly upper limb muscles). Such exercise intolerance is usually associated with muscle weakness and cramps, and an increased risk of rhabdomyolysis and subsequent myoglobinuria.

Among the different diagnostic tools are the following: clinical history, EMG, exercise test including lactate and ammonia measurements in blood, blood biochemistry, NMR, muscle biopsy and genetic analysis. Gene therapy might be useful in the future. In the mean time, individualized, supervised exercise training appears as the only tool to prevent further loss in patients' muscle mass.

Key words: Neuromuscular disease. Myopathy. Clinical manifestation. Diagnosis. Treatment. Exercise.

B I B L I O G R A F Í A

- Bennett S.** Nocicepcion from skeletal muscle in relation to clinical muscle pain. *Pain* 1993;54:241-89.
- Mense S.** Nocicepcion from skeletal muscle in relation to clinical muscle pain. *Pain* 1993;54: 241-89.
- Layzer R.** Muscle pain, cramps and fatigue. En: Engel AG, Frenzi-Armstrong C. (editors). *Myology*. Nueva York: McGraw-Hill, 1994;1754-68.
- Roy EP, Gutmann L.** Myalgia. *Neurol Clin* 1988; 6:621-36.
- Harata Y, Ashizawa T.** Cramps and myagia. En: Jankovic J, Tolosa E, Montero J. EMG y test de fatiga. *Neurología*, 1997;12(supl 1). Editores. Parkinson's disease and movement disorders. Baltimore-Munich: Urban and Schwarzenberg 1988;395-423.
- Mousson B, Flechaire A, Maire I, Flocard F, Van Vye A, Chaulet JF.** Diagnostic d'une intolerance musculaire à l'exercice par deficit enzymatique chez l'adulte. *Rev Med Interne* 1992;13:43-8.
- Pearson AH, Young RB.** Diseases and disorders of muscle. *Adv Food Nutr Res* 1993;37:339-423.
- Montero J,** EMG y test de fatiga. *Neurología*, 1997;12(supl 1).
- Vissing J, Haller RG.** The effects of oral sucrose on exercise tolerance in patients with McArdle's disease. *N Engl J Med* 2003;349:2503-9.
- Fernandez-Guerra J, Moreno JM, Montemayor T.** Test de esfuerzo en aerobiosis en miopatías metabólicas. *Neurología*, 1997;12(supl 1).
- Muñoz Málaga A, Márquez MR, Márquez Infante C.** Test de esfuerzo en anaerobiosis. *Neurología*, 1997;12(supl 1).
- Mineo I, Kono N, Shimizu T, Hara N, Yamada Y, Sumi S, Nonaka K, Tauri S.** Excess purine degradation in exercising muscles of patients with glycogen storage disease types V and VII. *J Clin Invest* 1985;76:556-60.
- Chinchon I.** La biopsia muscular en la patología del ejercicio. *Neurología* 1997;12(supl 1).

14. Baque S, Newgard CB, Gerard RD, Guinovart JJ, Gómez-Foix AM. Adenovirus-mediated delivery into myocytes of muscle glycogen phosphorylase, the enzyme deficient in patients with glycogen-storage disease type V. *Biochem J* 1994;304:1009-14.
15. Pari G, Crear MM, Nalbantoglu J, Shourbigde E, Jani A, Tsujino S. Myophosphorylase gene transfer in McArdle's disease myoblasts in vitro. *Neurology* 1999;53:1352-4.
16. Haller RG, Cook JD, Lewis SF, Blomquist CG. Disordered oxidative metabolism in McArdle's disease. *Trans Am Neurol Assoc* 1981;106:142-5.
17. Lange-Anderson K, Lund-Johansen P, Clausen G. Metabolic and circulatory responses to muscular exercise in a patient with glycogen storage disease (McArdle's disease). *Scand J Clin Invest* 1969;24:105-13.
18. Elliot DL, Buist MRN, Goldberg L, Kennaway NG, Phil D, Powell BR. Metabolic Myopathies: evaluation by graded exercise testing. *Medicine* 1989;68:163-72.
19. Haller RG, Lewis SF, Cook JD, Blomquist CG. Hyperkinetic circulation during exercise in neuromuscular disease. *Neurol* 1983;33:1283-7.
20. American College of Sports Medicine. *ACSM's guidelines for exercise testing and prescription*. Ed. Williams & Wilkins, 1995.
21. Bogaard JM, Busch HFM, Scholte HR, Stam H, Versprille A. Exercise responses in patients with an enzyme deficiency in the mitochondrial respiratory chain. *Eur Respir J* 1988;1:445-52.
22. Bogaard JM, Scholte HR, Busch HFM, Stam H, Versprille A. Anaerobic threshold as detected from ventilatory and metabolic responses in patients with mitochondrial respiratory chain defect. *Adv Cardiol* 1986;35:135-45.
23. Pérez M, Martín M. A, Rubio C Juan, Maté-Muñoz José L, Gómez-Gallego F, Foster C, Andreu A. L, Arenas J, Lucia A. Exercise capacity in a 78-old patient of McArdle's disease: never too late to start exercising. *Br J Sports Med* 2006;40:725-6.
24. Vignos PJ, Watkins MP. The effect of exercise in muscular dystrophy. *JAMA: Journal American of the association*, 1996;197:843-8.
25. Brouwer OF, Padberg GW, Van der Ploeg RJ, Ruys CJ, Brand R. The influence of handedness on the distribution of muscular facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Brain* 1992;115:1587-98.
26. Lindeman E, Drukker J. Specificity of strength training in neuromuscular disorders. *J Rehab Sci* 1994;7:13-5.
27. Mundy HR, Georgiadou P, Davies LC, Cousins A, Leonard JV, Lee PJ. Exercise capacity and biochemical profile during exercise in patients with glycogen storage disease type I. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2675-80.
28. Van der Kooi EL, Lindeman E, Riphagen I. Entrenamiento de fuerza y con ejercicios aeróbicos para enfermedades musculares (revisión Cochrane traducida) en: la biblioteca Cochrane Plus, nº 4 2005. Oxford: Uptake Software Ltd. Disponible en: <http://www.uptake-software.com>.
29. ACSM position stant on progression modelts in resistance training for healthy adults. *Kramer WJ Med Sci Sports Exerc*. 2002;34:364-80.
30. ACSM. Position Stant on the recommended quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory and muscular fitness, and flexibility in healthy adults. *Med Sci Sports Exerc* 1998;30:975-91.
31. Pérez M, Moran M, Cardona C, Maté-Muñoz JL, Rubio JC, Andreu AL, Martín MA, Arenas J, Lucia A. Can McArdle patients run?. A case report *Br. J. Sports Med* 2006;25. (*Br. J. Sports Med*. 2007;41(1):53-4).
32. Lucia A, Maté-Muñoz JL, Perez M, Foster C, Gutierrez-Rivas. Double trouble (McArdle's disease and myasthenia gravis): How can exercise help?. *Muscle Nerve* 2006 sep 11 (*Muscle Nerve* 2007;35(1)125-8.).
33. Maté-Muñoz JL, Moran M Pérez M, Chamorro-Viña C, Gómez-Gallego F, Santiago C, Chicharro L, Foster C, Nogales-Gadea G, Rubio JC, Andreu AL, Martín MA, Arenas J, Lucia A. Favorable responses to acute and chronic exercise in McArdle patients. *Clin J. Sports Med* 2007;17(4):297-303.
34. Oliver K, Hogrel JY, Gomez-Merino D, Romero NB, Laforte P, Eymard B, Portero P. Exercise tolerante and daily in McArdle's disease. *Muscle Nerve* 2005;31:637-41.
35. McDonald CM. Physical activity, health impairments, and disability in neuromuscular disease. *Am. J. Phys. Med & Rehab*, 2002;81:(11 Supl): S8108-20