



- REVISTA DE -

MEDICINA DE LABORATORIO

**Aproximación diagnóstica de las
miopatías metabólicas más
frecuentes desde el laboratorio
clínico**

**Diagnostic approach to the most
frequent metabolic myopathies
from the clinical laboratory**

10.20960/revmedlab.00232

09/19/2024

000232 Revisión

Aproximación diagnóstica de las miopatías metabólicas más frecuentes desde el laboratorio clínico

Diagnostic approach to the most frequent metabolic myopathies from the clinical laboratory

Ricardo Rubio-Sánchez¹, Mariagracia Zárate-Bertolini², Esperanza Lepe-Balsalobre³

¹Hospital Universitario de la Merced. Osuna, Sevilla. ²Hospital Universitario Punta de Europa. Algeciras, Cádiz. ³Hospital de Riotinto. Minas de Riotinto, Huelva

Recibido: 04/09/2024

Aceptado: 12/09/2024

Correspondencia: Ricardo Rubio-Sánchez. Laboratorio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario de la Merced. Avda. de la Constitución, 2. 41640 Osuna, Sevilla

e-mail: ricardo.rubio.sspa@juntadeandalucia.es

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de interés.

Inteligencia artificial: los autores declaran no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

RESUMEN

Existen múltiples patologías musculares que pueden cursar con intolerancia al ejercicio y que se producen, en la mayoría de los casos, por un defecto en el metabolismo de los glúcidos, lípidos, vía de las purinas o cadena respiratoria mitocondrial. Entre las miopatías metabólicas más frecuentes destacan la enfermedad de McArdle (glucogenosis tipo V) y el déficit de la enzima mioadenilato deaminasa o MADA. El test de ejercicio con isquemia en el antebrazo, realizado en el laboratorio clínico, es la técnica más empleada para valorar el metabolismo anaeróbico muscular y se utiliza para descartar o confirmar la sospecha de estas dos miopatías metabólicas.

Palabras clave: Glucogenosis. Intolerancia al ejercicio. McArdle.

ABSTRACT

Multiple muscular pathologies can cause exercise intolerance and are caused, in most cases, by a defect in the metabolism of carbohydrates, lipids, the purine pathway, or the mitochondrial respiratory chain. The most frequent metabolic myopathies are McArdle's disease (glycogenosis type V) and the deficiency of the myoadenylate deaminase enzyme. The forearm ischemia exercise test, performed in the clinical laboratory, is the most commonly used technique to assess muscle anaerobic metabolism and is used to rule out or confirm the suspicion of these two metabolic myopathies.

Keywords: Glycogenosis. Exercise intolerance. McArdle.

INTRODUCCIÓN

El diagnóstico de las enfermedades causadas por problemas en el sistema muscular constituye un auténtico reto, ya que los síntomas son muy similares y, a veces, incluso silenciosos. Las herramientas que se utilizan cuando se sospecha una miopatía son muy variadas: análisis bioquímicos, inmunológicos, genéticos y neurofisiológicos, biopsia muscular, resonancia

magnética muscular y pruebas funcionales. La buena práctica clínica nos exige el uso racional y escalonado de dichos medios diagnósticos, por lo que es muy importante el cribado de los pacientes mediante los análisis bioquímicos e inmunológicos más oportunos.

El estudio bioquímico básico que se realiza cuando existen problemas musculares comprende las enzimas que suelen alterarse en las miopatías (creatina quinasa [CK], lactato deshidrogenasa [LDH] y aspartato aminotransferasa [AST]), los productos derivados del metabolismo muscular (lactato, piruvato y amonio) y los iones implicados en la contracción muscular (calcio, fósforo, magnesio, sodio y potasio). Además, se deben realizar algunas determinaciones hormonales, serología de ciertas infecciones y, por último, estudio de los anticuerpos más frecuentemente implicados en las miopatías de origen autoinmune (1,2). Con estas determinaciones analíticas, la historia clínica y el examen físico del paciente se debe intentar orientar inicialmente la miopatía en estructural, metabólica u otro tipo.

Miopatías estructurales

La sospecha de una enfermedad muscular puede surgir ante la incapacidad de continuar con un ejercicio físico debido a cansancio extremo, debilidad muscular, mialgias, calambres musculares o parestias. La intolerancia al ejercicio puede deberse a alteraciones estructurales, entre las que se encuentran las siguientes entidades (3):

- *Distrofinopatías:* son distrofias musculares progresivas, genéticas (herencia recesiva ligada al cromosoma X) y poco frecuentes que incluyen la de Duchenne y la de Becker.
- *Caveolinopatías:* son enfermedades neurodegenerativas que se producen por pérdida funcional de caveolina, una proteína integral de la membrana plasmática presente en unos microdominios denominados caveolas.
- *Miopatías congénitas:* en este grupo se encuentran la miopatía con agregados tubulares en la región subsarcolemal de la fibra muscular y

la miopatía multiminicore, caracterizada por la presencia de múltiples “cores” en biopsia muscular.

Miopatías metabólicas (Fig. 1)

Las miopatías metabólicas constituyen un grupo heterogéneo de trastornos genéticos y, aunque las manifestaciones clínicas varían en función del defecto subyacente, suelen cursar con mialgias y rabdomiólisis de esfuerzo, además de la intolerancia al ejercicio. En la mayoría de los casos, la intolerancia al ejercicio se produce por un defecto en los procesos metabólicos intracelulares, imprescindibles para la obtención de energía de las fibras musculares.

Aunque no se ha establecido el mecanismo preciso de necrosis muscular, es probable que la insuficiente producción de energía durante el ejercicio lleve a una depleción de adenosina trifosfato (ATP) que comprometa el mantenimiento de la integridad de la célula muscular. El diagnóstico definitivo suele requerir la realización de biopsia muscular para la identificación del trastorno enzimático mediante técnicas de biología molecular. En la actualidad no existe tratamiento curativo y solo pueden adoptarse medidas higiénico-dietéticas orientadas a prevenir las crisis de mioglobinuria, además de controlar la actividad física (4). Estas miopatías pueden deberse al trastorno en el metabolismo de:

- *Glúcidos:* el glucógeno y la glucosa suministran la energía necesaria durante los ejercicios de corta duración y elevada intensidad, por lo que los pacientes con trastornos en el almacenamiento de glucógeno (glucogenosis) suelen presentar dolor y contractura muscular cuando realizan este tipo de actividades; en cambio, estos pacientes toleran los ejercicios más prolongados y de baja intensidad. En las glucogenosis con intolerancia al ejercicio destacan la enfermedad de McArdle (glucogenosis tipo V) y la enfermedad de Tarui (glucogenosis tipo VII).
- *Lípidos:* los ácidos grasos, en cambio, son el principal recurso energético durante el reposo y el ejercicio prolongado de baja

intensidad, por lo que los pacientes con un trastorno en su transporte tendrán síntomas cuando realicen este tipo de actividades.

- *Cadena respiratoria mitocondrial:* la obtención de la energía necesaria para la actividad celular requiere un correcto funcionamiento de la cadena respiratoria mitocondrial, por lo que las enfermedades mitocondriales pueden ocasionar intolerancia al ejercicio o una debilidad muscular permanente (5,6).
- *Vía de las purinas:* la formación de ATP es necesaria para la contracción muscular, por lo que algún déficit en esta ruta enzimática produce un defecto en la generación de energía. La adenosina monofosfato (AMP) se transforma en inosina monofosfato (IMP) gracias a la acción de la mioadenilato deaminasa (MADA), por lo que el déficit de esta enzima constituye una de las causas de miopatía más frecuente. Tradicionalmente, la deficiencia de MADA se ha considerado una miopatía de naturaleza metabólica, aunque en los últimos años está siendo cuestionada (5,7).

Por lo tanto, la sintomatología y su forma de aparición están relacionados con el déficit metabólico existente y el tipo de esfuerzo realizado (3) (Tabla I).

Tabla I. Características diferenciales de las distintas miopatías metabólicas

	Glúcidos	Lípidos	Purinas	Mitocondrial
Síntomas con ejercicio	Intenso/rápido	Lento/prolongado	Intenso/rápido	Variado
Debilidad	Posejercicio	Posejercicio	Posejercicio	Actividad normal
Mialgia	Sí	Sí	No	No
Calambres musculares	++++	++	No	No
Pigmenturia	Sí	Sí	No	No

Aumento de CK en las intercrisis	Sí	Sí	Sí	No
----------------------------------	----	----	----	----

CK: creatina quinasa.

Durante el estudio de una intolerancia al ejercicio hay varias pruebas, relativamente simples, que ayudarán a orientar la investigación hacia un tipo u otro de miopatía metabólica. Como se ha comentado anteriormente, entre las miopatías metabólicas más frecuentes destacan la enfermedad de McArdle (glucogenosis tipo V) y el déficit de la enzima MADA (vía de las purinas). A nivel de laboratorio, el test de ejercicio con isquemia en el antebrazo, que explicaremos más adelante, es la técnica más comúnmente empleada para valorar la integridad de las vías que intervienen en el metabolismo anaeróbico muscular y sirve para descartar o confirmar la sospecha de estas dos miopatías metabólicas (5,6).

GLUCOGENOSIS

La glucosa se almacena tanto en el hígado como en el músculo esquelético en forma de un homopolisacárido ramificado llamado glucógeno. Las moléculas de D-glucosa se encuentran unidas por enlaces del tipo $\alpha(1\rightarrow4)$ y $\alpha(1\rightarrow6)$, estando estos últimos localizados en los puntos de ramificación que se encuentran situados cada 8-12 residuos de glucosa. Las glucogenosis incluyen todas las enfermedades que se caracterizan por defectos en la síntesis de glucógeno (glucogenogénesis), degradación de glucógeno (glucogenólisis) o degradación de glucosa (glucólisis). Durante la contracción muscular anaeróbica, la energía muscular proviene fundamentalmente de la glucosa, que se metaboliza hasta la formación de piruvato y lactato.

Estas enfermedades se pueden manifestar de forma muy variada, desde una severa enfermedad al nacimiento hasta una forma más imprecisa de fatiga muscular y calambres en la edad adulta. Muchas de ellas afectan también a otros tejidos diferentes del muscular, produciendo anemia

hemolítica, retraso mental, hepatopatía crónica, cardiomiopatía, insuficiencia respiratoria y neuropatía periférica (8,9) (Tabla II).

Tabla II. Características diferenciales de los distintos tipos de glucogenosis

Tipo	Enfermedad	Déficit enzimático	Afectación	Herencia	Prevalencia
0	-	Glucógeno sintasa	Hígado, músculo	Autosómico recesivo	< 1 / 1 000 000 (≈ 20 casos)
I	Von Gierke	Glucosa-6-fosfatasa	Hígado, riñón	Autosómico recesivo	Desconocida
II	Pompe	Alfa-1,4-glucosidasa ácida	Generalizada	Autosómico recesivo	1-9 / 1 000 000
III	Cori-Forbes	Desramificante del glucógeno	Hígado, músculo, corazón	Autosómico recesivo	Desconocida
IV	Andersen	Ramificante del glucógeno	Generalizada	Autosómico recesivo	Desconocida
V	McArdle	Glucógeno fosforilasa muscular	Músculo	Autosómico recesivo	1 / 100 000
VI	Hers	Glucógeno fosforilasa hepática	Hígado	Autosómico recesivo	Desconocida
VII	Tarui	Fosfofructoquinasa	Músculo, hematíe	Autosómico	< 1 / 1 000 000

		muscular	s	recesivo	(≈ 100 casos)
VIII	-	Fosforilasa-β quinasa	Músculo	Autosómico recesivo	Desconocida
IX	-	Fosforilasa quinasa	Hígado, músculo	Autosómico recesivo Recesivo ligado al X	1-9 / 1 000 000
X	-	Fosfoglicerato mutasa	Músculo, hematíes	Autosómico recesivo	Desconocida
XI	S. Fanconi-Bickel	Transportador GLUT2	Hígado, riñón	Autosómico recesivo	< 1 / 1 000 000 (≈ 200 casos)
XII	-	Aldolasa A	Músculo, hematíes	Autosómico recesivo	Desconocida
XIII	-	β-enolasa muscular	Músculo	Autosómico recesivo	< 1 / 1 000 000 (< 5 casos)
XIV	-	Fosfoglucomutasa 1	Generalizada	Autosómico recesivo	< 1 / 1 000 000 (< 5 casos)
XV	-	Glucogenina	Músculo, corazón	Autosómico recesivo	< 1 / 1 000 000 (< 5 casos)

Enfermedad de McArdle

La enfermedad de McArdle o glucogenosis tipo V es una de las más frecuentes miopatías metabólicas hereditarias, siendo su prevalencia de 1 / 100 000 a nivel mundial y de 1 / 167 000 en España (10). En 1951, Brian McArdle describió un paciente con intolerancia al ejercicio que no producía lactato al realizar el ejercicio forzado con isquemia. Posteriormente, en 1959, se estableció que se debía al déficit de la enzima glucógeno fosforilasa muscular o miofosforilasa, que degrada el glucógeno almacenado en la fibra muscular para obtener la glucosa (3).

Esta patología se hereda con carácter autosómico recesivo, se debe a una alteración en el gen PYGM, localizado en el cromosoma 11 (11q13.1), que está compuesto por 20 exones y tiene una longitud de 2 523 pares de bases. Aunque se han identificado hasta el momento más de 150 mutaciones diferentes, la mayoría de los pacientes caucásicos con déficit de miofosforilasa presentan la mutación sin sentido p.R50X, siendo la p.W798R la más frecuente en España (10,11).

Como se ha comentado anteriormente, el glucógeno es una reserva energética para la contracción muscular y es metabolizado por la fibra muscular, siendo la miofosforilasa la enzima responsable de iniciar la glucogenólisis. Esta enzima es específica del tejido muscular, por lo que, a diferencia de otras glucogenosis, no se verán afectados otros tejidos. La miofosforilasa cataliza la eliminación secuencial de glucosa 1-fosfato desde los extremos no reductores de la molécula de glucógeno (aquellos que presentan un grupo hidroxilo libre en el carbono 4) al romper el enlace glucosídico $\alpha(1\rightarrow4)$.

Los residuos glucosídicos liberados serán transformados en glucosa 6-fosfato mediante la fosfoglucomutasa para iniciar así la glucólisis y acabar generando 2 moléculas de piruvato. El piruvato muscular puede generar, en presencia de oxígeno, acetil-CoA que se incorporará al ciclo de Krebs, pero en condiciones anaeróbicas es transformado en lactato que será liberado al flujo sanguíneo.

Por lo tanto, los pacientes con enfermedad de McArdle son incapaces de producir piruvato y lactato a partir del glucógeno muscular, siendo, por tanto, intolerantes al ejercicio. Además, debido a la disminución del piruvato que se incorpora al ciclo de Krebs, se produce un defecto en la fosforilación oxidativa con la consiguiente disminución del consumo de oxígeno y producción de ATP (8,9).

En la biopsia muscular de estos pacientes se observan depósitos de glucógeno a nivel subsarcolemal y/o intermiofibrilar que se pone de manifiesto gracias a la tinción PAS (*periodic acid-schiff*), aunque también se pueden visualizar con tinciones de hematoxilina/eosina. Además, mediante la tinción histoquímica específica se evidencia la ausencia de la miofosforilasa y una nula actividad enzimática (12).

El síntoma principal que debe hacer sospechar esta patología es la intolerancia al ejercicio, que suele manifestarse en la edad escolar o en la adultez temprana. Los pacientes presentan mialgias, fatiga muscular prematura y rigidez o debilidad muscular, que desaparece con el reposo. Los síntomas suelen originarse tras un ejercicio físico breve y de alta intensidad, mientras que el ejercicio moderado puede llevarse a cabo sin problemas por la mayoría de los pacientes. Suele cursar con cifras elevadas de CK, en los periodos intercríticos, que pueden llegar a niveles muy altos durante las crisis de dolor muscular y calambres. En aproximadamente la mitad de los pacientes afectados, la orina aparecerá en esos momentos coloreada por la mioglobina (mioglobinuria), debido a una rabdomiólisis producida por la falta de energía en el músculo; en algunos casos, el acúmulo de esta puede llegar a producir una insuficiencia renal aguda. Los síntomas suelen comenzar en la infancia, pero más de la mitad de los pacientes son diagnosticados en la edad adulta. Aunque se presenta por igual en ambos sexos, algunos autores han descrito que el sexo femenino presenta fenotipos más severos (13,14).

Se han descrito dos variantes: una infantil severa que suele cursar con fallo respiratorio, hipotonía generalizada y muerte prematura, y otra adulta leve en la que principalmente se evidencia intolerancia al ejercicio y, en ocasiones, daño renal. En ninguna de estas dos variantes existe

correlación entre la severidad de la enfermedad y la concentración de glucógeno muscular acumulado o la mutación en el gen *PYGM* (10). También se han descrito presentaciones clínicas inusuales como disfagia, dificultad para masticar, síndrome compartimental espontáneo o contractura aguda de los músculos posteriores del cuello (15,16).

Una característica importante y patognomónica de esta glucogenosis es el fenómeno de “segunda entrada” o “segundo aliento”. La tolerancia al ejercicio mejora de manera marcada unos 5-8 minutos después de comenzar el ejercicio aeróbico, de modo que si el paciente descansa brevemente cuando comienzan los síntomas debido al bloqueo de la glucogenólisis muscular, puede continuar el ejercicio durante más tiempo. Esto es debido a que, tras los minutos iniciales de ejercicio, donde ha sido imposible movilizar la glucosa muscular por el déficit de miofosforilasa, la frecuencia cardíaca baja y se comienza a utilizar la energía de los combustibles extramusculares, principalmente la glucosa aportada por la sangre. De hecho, los síntomas de estos pacientes se reducen notablemente si ingieren bebidas azucaradas antes del ejercicio o con la infusión intravenosa de glucosa durante el mismo. Este fenómeno solo se puede observar en la enfermedad de McArdle, ya que en las demás glucogenosis el trastorno metabólico se produce por un déficit enzimático posterior y la glucosa sanguínea tampoco puede ser metabolizada (3,13). Cuando los hallazgos clínicos y de laboratorio sugieren la presencia de enfermedad de McArdle, el estudio de secuenciación del gen *PYGM* y sus diversas mutaciones constituye la prueba de elección para el diagnóstico definitivo, pero cuando existen características atípicas lo más recomendable es realizar pruebas genómicas integrales como la secuenciación del exoma (17). No obstante, con el test de ejercicio con isquemia en el antebrazo, que se comentará más adelante, se puede hacer un acercamiento diagnóstico bastante próximo, pudiendo identificar más precozmente esta patología que suele pasar desapercibida con bastante frecuencia. Si los resultados de las pruebas genéticas no son concluyentes, el análisis de la actividad de la miofosforilasa muscular sería el método diagnóstico definitivo (18).

VÍA DE LAS PURINAS

Las purinas (adenina y guanina) son bases nitrogenadas formadas por un anillo de seis átomos fusionado a otro de cinco. Cuando una base nitrogenada (purina o pirimidina) se une a una pentosa se forma un nucleósido, pero si además se une ácido fosfórico se forma un nucleótido. Las bases nitrogenadas son elementos clave en los sistemas de señalización, energía celular y producción de ARN y ADN.

La primera etapa de la síntesis de nucleótidos purínicos comienza con la ribosa-5P y termina con la formación de IMP, mientras que en la segunda etapa se transforma el IMP en AMP o guanosina monofosfato (GMP). Los derivados difosfato y trifosfato se generan posteriormente mediante fosfato quinasa.

Los nucleótidos purínicos, después de ejercer su función, son degradados hasta xantina y posteriormente ácido úrico. Concretamente, en la degradación de AMP participa la enzima adenosina monofosfato deaminasa, dando lugar a IMP que puede continuar su proceso metabólico transformándose en hipoxantina, xantina y ácido úrico. Existen 4 isoformas de adenosina monofosfato deaminasa: la M en el músculo esquelético, la L en el hígado y las E1 y E2 en los eritrocitos (19).

Déficit de mioadenilato deaminasa (MADA)

La isoforma M presente en el músculo esquelético se denomina mioadenilato deaminasa y cataliza la desaminación de AMP a IMP, dando lugar a la liberación de amoníaco; esta reacción contribuye a la formación de ATP que es necesaria para la contracción muscular. Además, la vía de las purinas también genera fumarato, que es un producto intermediario en el ciclo de Krebs, por lo que el déficit de MADA afecta a elementos principales del metabolismo energético muscular.

El déficit de MADA constituye la miopatía muscular causada por un trastorno en la vía de las purinas más frecuente, se hereda con un patrón autosómico recesivo y su prevalencia es del 1-3 % (20,21). Esta enzima

está codificada por el gen *AMPD1*, localizado en el brazo corto del cromosoma 1 (1p13.2), que está compuesto por 16 exones y tiene un tamaño de 20 kilobases. Hasta la fecha se han descrito 9 mutaciones, siendo la más frecuente la p.Q12X (Gly12Ter, C34T) que produce una parada prematura en la traducción.

Existe una gran variabilidad en la expresión clínica de esta enfermedad, aunque en la mayoría de los casos aparecen síntomas relacionados con la intolerancia al ejercicio como fatiga prematura, calambres y mialgia. La edad de inicio de los síntomas es muy variada, pudiendo comenzar en cualquier momento (22). Este trastorno metabólico se puede clasificar en diferentes formas:

- *Heredada o primaria*: se define genéticamente como un alelo mutante homocigótico. Son pacientes con deficiencia histoquímica y/o bioquímica de MADA, con mialgia relacionada con el ejercicio, pero en los que no se conocen otras anomalías neurológicas, patológicas o bioquímicas.
- *Adquirida o secundaria*: presenta una única mutación en un alelo y son pacientes con deficiencia histoquímica y/o bioquímica de MADA, que puede ser parcial, y que presentan una enfermedad neuromuscular primaria causante de su fenotipo principal.
- *MAD coincidente o "Double trouble"*: se produce cuando en un paciente con déficit de MADA genéticamente comprobado coexiste otro trastorno muscular, generalmente una miopatía metabólica como glucogenosis tipo V, glucogenosis tipo VII o mutaciones en el ADN mitocondrial.

La tinción histoquímica o el análisis bioquímico de una biopsia muscular puede revelar la falta de actividad de la enzima MADA. La confirmación diagnóstica debe realizarse mediante el estudio genético del gen *AMPD1*, independientemente del resultado de la biopsia. La mayoría de los laboratorios realizan solamente la búsqueda de la mutación más frecuente, pero diferentes estudios apoyan la secuenciación completa del gen para identificar polimorfismos, mutaciones menos frecuentes o

variantes que no producen déficit de MADA, evitando así prolongar el diagnóstico de la enfermedad (20-22).

TEST DE EJERCICIO CON ISQUEMIA EN EL ANTEBRAZO

El test de ejercicio con isquemia en el antebrazo consiste en la determinación seriada de lactato y amonio en sangre venosa tras la realización de un ejercicio breve e intenso con la musculatura del antebrazo. El principal objetivo de esta prueba es generar tal nivel de isquemia en la extremidad que logre activar exponencialmente el metabolismo anaeróbico y conseguir que la producción de lactato y amonio sea máxima.

Como se ha comentado anteriormente, el producto final del metabolismo anaeróbico es la producción de lactato, mientras que, en presencia de oxígeno, el piruvato entra en el sistema mitocondrial y posteriormente en la fosforilación oxidativa. Para desplazar el equilibrio hacia el lactato es necesario provocar isquemia y, además, realizar un esfuerzo no limitado (3,22). Para la correcta realización del test se siguen los siguientes pasos:

1. Extracción de sangre venosa, en paciente en reposo y con ayuno de 8 horas, para la determinación de los valores basales de lactato y amonio.
2. Determinación de la presión arterial y bloqueo del flujo sanguíneo por inflado del esfigmomanómetro aproximadamente 20 mmHg por encima de la presión arterial sistólica. Simultáneamente, el paciente realiza con la mano del mismo brazo contracción rítmica del puño con fuerza hasta la fatiga, que aproximadamente se produce a los 1-2 minutos.
3. Retirada del esfigmomanómetro y extracción de muestras sanguíneas a los 1, 2, 5 y 10 minutos tras finalizar el ejercicio.
4. Con cada uno de los valores de cada extracción se construye una curva de ambas determinaciones.

Para cada una de las extracciones se obtienen dos tubos, uno tratado con EDTA dipotásico para la determinación de amonio, el cual debe ser colocado en hielo tras su extracción, y otro con fluoruro sódico y oxalato

potásico/heparina sódica para la determinación del lactato. Ambos tubos deben ser centrifugados y procesados en un tiempo inferior a 30 minutos desde la venopunción (3,22).

Algunos autores aseguran que con solo superar la presión sistólica es suficiente para causar la isquemia mientras que otros recomiendan realizar el test sin provocar isquemia, para evitar posibles complicaciones locales como el dolor muscular, las contracturas prolongadas y el edema muscular con mioglobinuria, que son muy poco frecuentes.

Las concentraciones de lactato aumentan en la sangre tras la ingesta, con la hiperventilación, la ansiedad y el ejercicio. Por lo tanto, si se controlan las 3 primeras variables, la elevación que se obtiene tras la realización del test de ejercicio es debida únicamente al esfuerzo físico. Por ello, para la correcta realización del test no se debe realizar previamente ningún ejercicio o contracción muscular (3,22).

Enfermedad de McArdle

Desde el punto de vista del estudio sistemático de la intolerancia al ejercicio, lo más característico de los pacientes con enfermedad de McArdle es que, durante la fase anaeróbica del ejercicio intenso, no se produce el aumento del nivel de lactato, como se observaría en los sujetos sanos o con otras miopatías.

Aunque existe una notable variabilidad interindividual e intraindividual de los valores basales del lactato en individuos sanos, el incremento porcentual de su concentración tras el ejercicio se mantiene estable. Se considera normal un aumento de las cifras de lactato de 4-6 veces el valor basal, con un pico a los 1-2 minutos. La curva de lactato plana orienta el diagnóstico hacia la enfermedad de McArdle, aunque tampoco se producirá un aumento marcado de lactato en la glucogenosis tipo VII (enfermedad de Tarui), que es mucho menos frecuente que la glucogenosis tipo V (23).

En los pacientes con enfermedad de McArdle, el valor del amonio presenta un aumento más llamativo durante la realización del test de ejercicio. Si la fuerza realizada por el paciente fuera insuficiente, observaremos un

escaso aumento del amonio. Por tanto, este sirve para controlar los falsos “lactatos planos” debidos a una mala ejecución del ejercicio (3).

Déficit de mioadenilato deaminasa (MADA)

En los sujetos sanos, el amonio en sangre venosa debe aumentar entre 5 y 10 veces su valor basal a los 2-5 minutos tras el ejercicio intenso del antebrazo. En los pacientes con déficit de MADA, en cambio, la curva del amonio suele ser plana, y además se acompaña de un aumento del lactato. En algunos casos puede existir un escaso aumento del amonio debido a que el test no se haya realizado de manera correcta (22).

CONCLUSIONES

En definitiva, el test de ejercicio con isquemia en el antebrazo permite orientar el diagnóstico cuando se sospecha una miopatía metabólica, siendo las más frecuentes la glucogénesis tipo V (enfermedad de McArdle) y el déficit de la enzima mioadenilato deaminasa (MADA). La correcta interpretación de las curvas de lactato y amonio por parte de especialistas de laboratorio es fundamental en el diagnóstico diferencial de estos pacientes (Fig. 1)

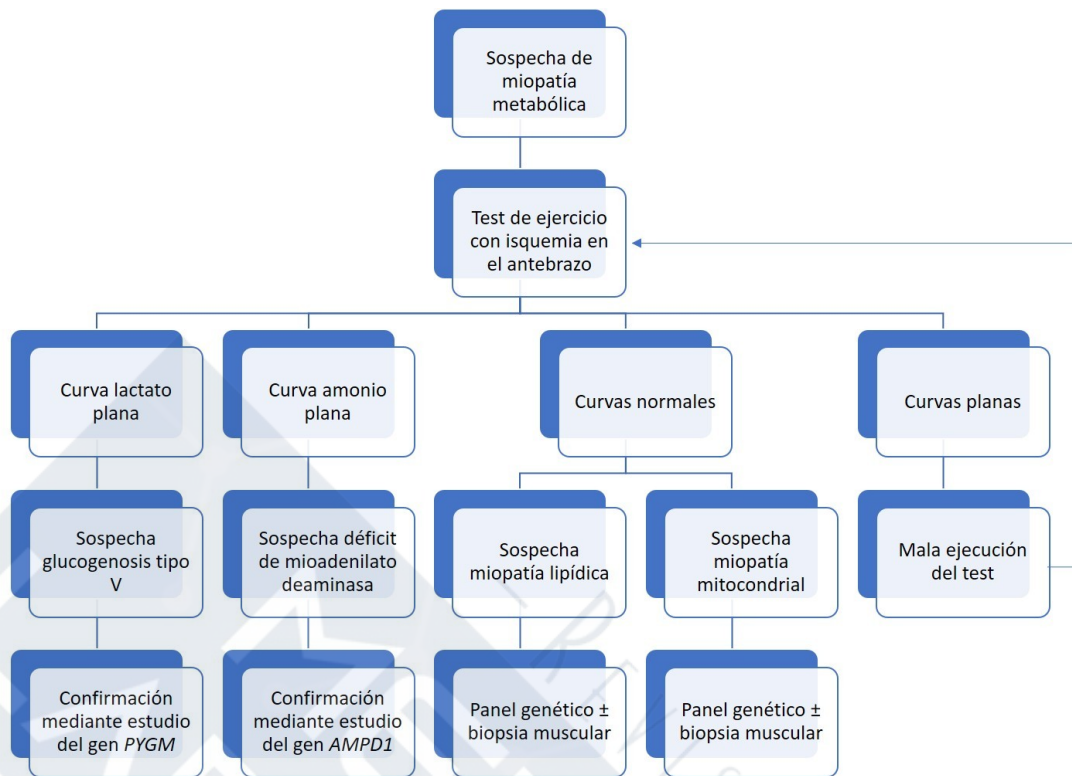


Figura 1. Esquema diagnóstico de las miopatías metabólicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jackson CE, Barohn RJ. A pattern recognition approach to myopathy. *Continuum* 2013;19:1674-97.
2. Chiodo A. Acquired myopathy/dystrophies. *PM R* 2013;5:S74-80. DOI: 10.1016/j.pmrj.2013.04.004
3. Salas-Hereda E, Clarí R, Almenar MV, Senabre-Gallego JM, Santos-Soler G, Pons A, et al. Utilidad clínica de la determinación de lactato y amonio en el estudio de la intolerancia al ejercicio. *Rev Sociedad Val Reuma* 2015;6:3-8.
4. Nogales-Gadea G, Santalla A, Ballester-Lopez A, Arenas J, Martín MA, Godfrey R, et al. Exercise and preexercise nutrition as treatment for McArdle disease. *Med Sci Sports Exerc* 2016;48:673-9. DOI: 10.1249/MSS.0000000000000812
5. Tarnopolsky MA. Metabolic myopathies. *Continuum* 2022;28(6):1752-77. DOI: 10.1212/CON.0000000000001182
6. Finsterer J. Update review about metabolic myopathies. *Life* 2020;10(4):43. DOI: 10.3390/life10040043
7. Urtizberea JA, Severa G, Malfatti E. Metabolic myopathies in the era of next-generation sequencing. *Genes* 2023;14(5):954. DOI: 10.3390/genes14050954
8. Gümüş E, Özen H. Glycogen storage diseases: an update. *World J Gastroenterol* 2023;29(25):3932-63. DOI: 10.3748/wjg.v29.i25.3932
9. Hannah WB, Derks TGJ, Drumm ML, Grünert SC, Kishnani PS, Vissing J. Glycogen storage diseases. *Nat Rev Dis Primers* 2023;9(1):46. DOI: 10.1038/s41572-023-00456-z
10. Santalla A, Nogales-Gadea G, Encinar AB, Vieitez I, González-Quintana A, Serrano-Lorenzo P, et al. Genotypic and phenotypic features of all Spanish patients with McArdle disease: a 2016 update. *BMC Genomics* 2017;18:819. DOI: 10.1186/s12864-017-4188-2
11. Lucia A, Ruiz JR, Santalla A, Nogales-Gadea G, Rubio JC, García-Consuegra I, et al. Genotypic and phenotypic features of McArdle disease: insights from the Spanish national registry. *J Neurol*

Neurosurg Psychiatry 2012;83:322-8. DOI: 10.1136/jnnp-2011-301593

12. Quinlivan R, Andreu AL, Marti R, Workshop Participants. 211th ENMC International Workshop: Development of diagnostic criteria and management strategies for McArdle disease and related rare glycogenolytic disorders to improve standards of care. 17-19 April 2015, Naarden, The Netherlands. Neuromuscul Disord 2017;27:1143-51. DOI: 10.1016/j.nmd.2017.09.002
13. Ørngreen MC, Jeppesen TD, Taivassalo T, Hauerslev S, Preisler N, Heinicke K, et al. Lactate and energy metabolism during exercise in patients with blocked glycogenolysis (McArdle disease). J Clin Endocrinol Metab 2015;100:E1096-1104. DOI: 10.1210/jc.2015-1339
14. Scalco RS, Gardiner AR, Pitceathly RD, Zanoteli E, Becker J, Holton JL, et al. Rhabdomyolysis: a genetic perspective. Orphanet J Rare Dis 2015;10:51. DOI: 10.1186/s13023-015-0264-3
15. Triplet JJ, Goss DA, Taylor B. Spontaneous compartment syndrome in a patient with McArdle disease: A case report and review of the literature. JBJS Case Connect 2017;7:e49. DOI: 10.2106/JBJS.CC.16.00196
16. Scalco RS, Chatfield S, Junejo MH, Booth S, Pattni J, Godfrey R, et al. McArdle disease misdiagnosed as meningitis. Am J Case Rep 2016;17:905-8. DOI: 10.12659/ajcr.900967
17. Walters WD, Garnica AD, Schaefer GB. McArdle disease presenting with muscle pain in a teenage girl: the role of whole-exome sequencing in neurogenetic disorders. Semin Pediatr Neurol 2018;26:50-1. DOI: 10.1016/j.spen.2017.03.004
18. Martín MA, Lucia A, Arenas J, Andreu AL, Adam MP, Ardingier HH, et al. Glycogen storage disease type V. GeneReviews® [serie en internet]. 2019 Jun [citado 3 Sep 2024]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1344/>
19. Maiuolo J, Oppedisano F, Gratteri S, Muscoli C, Mollace V. Regulation of uric acid metabolism and excretion. Int J Cardiol 2016;213:8-14. DOI: 10.1016/j.ijcard.2023.131126

20. Lim L, Palayer M, Bruneau A, Letournel F, Le Maréchal C, Simard G, et al. Myoadenylate deaminase deficiency: a frequent cause of muscle pain: A case detected by exercise testing. *Ann Biol Clin (Paris)* 2017;75:445-9. DOI: 10.1684/abc.2017.1253
21. Cheng J, Morisaki H, Sugimoto N, Dohi A, Shintani T, Kimura E, et al. Effect of isolated AMP deaminase deficiency on skeletal muscle function. *Mol Genet Metab Rep* 2014;1:51-9. DOI: 10.1016/j.ymgmr.2013.12.004
22. Nava JJ, Besse R, Gómez V, Sánchez O, Cebrián DR, Añón MS, et al. Diagnóstico del defecto de mioadenilato deaminasa: test de ejercicio en isquemia, biopsia muscular y secuenciación masiva del exoma. *JONNPR* 2017;2:29-35.
23. Piirilä P, Similä ME, Palmio J, Wuorimaa T, Ylikallio E, Sandell S, et al. Unique exercise lactate profile in muscle phosphofructokinase deficiency (Tarui disease); Difference compared with McArdle disease. *Front Neurol* 2016;7:82. DOI: 10.3389/fneur.2016.00082