

## Prueba de ejercicio con isquemia en el antebrazo. Estandarización y valor diagnóstico en la identificación de la enfermedad de McArdle

Eduard Sanjurjo<sup>a</sup>, Montserrat Laguno<sup>a</sup>, Josep Lluís Bedini<sup>b</sup>, Òscar Miró<sup>a</sup> y Josep Maria Grau<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Investigación de Muscular. Servicio de Medicina Interna. Institut de Recerca Biomèdica August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Hospital Clínic. Universidad de Barcelona.

<sup>b</sup>Servicio de Bioquímica. Hospital Clínic. Universidad de Barcelona. Barcelona. España.



Localizador web  
Artículo 63.821

**FUNDAMENTO Y OBJETIVO:** La prueba de ejercicio bajo isquemia en el antebrazo con determinaciones seriadas de lactato sérico es la prueba más utilizada para la detección y el diagnóstico de la glucogenosis de McArdle; no obstante, la técnica usada no es claramente uniforme en los diferentes textos de referencia. El objetivo del trabajo consiste en estandarizar las condiciones óptimas de realización de la prueba y estudiar su validez en nuestra población.

**PACIENTES Y MÉTODO:** El estudio se ha dividido en 2 etapas. Inicialmente se ha estudiado a 9 individuos sanos a los que se les ha sometido en 4 ocasiones a la técnica modificando el grado y el tiempo de isquemia para valorar las condiciones que permiten obtener un mejor resultado. Una vez definidas estas condiciones, se ha aplicado la prueba a 3 grupos de pacientes: 5 pacientes previamente diagnosticados de McArdle, 30 individuos sanos y 25 pacientes afectados de diferentes tipos de miopatías no glucogenósicas.

**RESULTADOS:** Las condiciones en las que se ha obtenido un mejor perfil de resultados de las curvas han sido: inflar el esfigmomanómetro 20 mmHg por encima de la presión arterial sistólica del paciente y realizar el ejercicio hasta la fatiga. Se ha demostrado la validez de la técnica para el diagnóstico de la glucogenosis tipo V (sensibilidad del 100% y especificidad del 96%) marcando como punto de corte entre normalidad y enfermedad la elevación por encima de un 200% el valor basal de las curvas de lactato y amonio. En el grupo de las miopatías no glucogenósicas las curvas fueron claramente diferentes de las de la enfermedad de McArdle. No se produjo ninguna complicación de importancia.

**CONCLUSIONES:** Han quedado establecidas las condiciones óptimas de realización de la prueba de ejercicio con isquemia en el antebrazo en nuestra población. Dadas las altas sensibilidad y especificidad, valoramos esta técnica como de gran utilidad para el cribado y diagnóstico de miopatías por afección del metabolismo anaerobio.

**Palabras clave:** Miopatía. Glucogenosis. Enfermedad de McArdle. Prueba de isquemia lactato.

Forearm ischemic exercise test. Standardization and diagnostic value in the identification of McArdle disease

**BACKGROUND AND OBJECTIVE:** The forearm ischemic exercise test (FIET) with serial lactate determinations is used worldwide for the screening of McArdle's disease and other glucogenoses. Yet there is no uniformity with regard to the intensity of the work and the ischemia time. The aim of this study was to standardize the test conditions in normal people and to check its efficacy in our population.

**PATIENTS AND METHOD:** In a first stage, we included 9 healthy persons in whom four different conditions were applied regarding the cuff pressure and ischemia time. In a second stage, 5 previously known McArdle disease patients, 30 normal individuals and 25 patients with a diagnosis of myopathy other than glucogenosis underwent FIET with the conditions standardized in the first stage.

**RESULTS:** The best curve profile was obtained with a cuff pressure 20 mm Hg above systolic blood pressure and with exercise until fatigue or cramps without time limitation. With a cut-point at 200% of the basal values of ammonium and lactate, the sensitivity and specificity of FIET were 100% and 96%, respectively, for McArdle's disease. No major side effects were recorded in any case.

**CONCLUSIONS:** Conditions of FIET have been standardized. Taking into account the high sensitivity and specificity of the test, its use should be considered in the screening of anaerobic metabolic myopathies.

**Key words:** Myopathy. Glucogenosis. McArdle's disease. Forearm ischemic exercise test, FIET.

Montserrat Laguno es depositaria de un Premio de Fin de Residencia del Hospital Clínic de Barcelona. Trabajo realizado en parte con ayuda 2001 SGR 00379.

Correspondencia: Dr J.M. Grau Junyent.  
Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínic de Barcelona.  
C/Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.  
Correo electrónico: jmgra@clinic.ub.es

Recibido el 14-11-2003; aceptado para su publicación el 19-2-2004.

Las miopatías metabólicas son un grupo heterogéneo de enfermedades musculares que se caracterizan por la presencia de alteraciones bioquímicas tanto en el metabolismo de los hidratos de carbono (glucogenosis) como de los lípidos, ya sea en su transporte o en la betaoxidación mitocondrial (citopatías mitocondriales). El resultado final es la producción de energía insuficiente para cubrir las necesidades del músculo esquelético, lo que da lugar a los síntomas clínicos, muchas veces inespecíficos y menores, en forma de debilidad, fatiga, mioglobinuria, rampas y dolor muscular con el ejercicio<sup>1-4</sup>.

La prueba de ejercicio con isquemia en el antebrazo (FIET, de *forearm ischemic exercise test*) es la técnica más utilizada para el estudio del metabolismo anaerobio muscular<sup>4,5</sup>. Consiste en medir las concentraciones de lactato en sangre venosa tras realizar un ejercicio con la musculatura del antebrazo mientras se genera isquemia de la extremidad mediante compresión arterial. El primero en utilizarla fue McArdle, quien en 1951 describió el caso de un paciente con fatiga muscular y rampas con el esfuerzo que no presentaba elevación del lactato sérico tras la realización de ejercicio con isquemia<sup>6</sup>. A partir de entonces se han descrito casos de pacientes afectados de miopatía con una producción insuficiente de lactato tras el ejercicio, y se han identificado diferentes alteraciones del metabolismo anaerobio muscular (déficit de fosfogliceratocinasa, fosfofructocinasa, fosfogliceratotomutasa y lactatodeshidrogenasa)<sup>7-9</sup>. En 1970 la prueba fue estandarizada<sup>5</sup> y posteriormente modificada, de forma que, además de valorar la elevación de lactato, también se midió la producción de amonio. Esta segunda determinación permitió diferenciar el caso de un individuo sano que realizaba un ejercicio insuficiente de un individuo afectado de una glucogenosis<sup>10</sup>, es decir, detectaba los falsos positivos por esfuerzo insuficiente. Asimismo permitió profundizar en el estudio del déficit de mioadenilatodeaminasa. Existen diversos artículos posteriores que analizan la utilidad de la FIET para el

diagnóstico de pacientes con sospecha de miopatía metabólica en la edad pediátrica<sup>11</sup> y en adultos<sup>12-14</sup>. Todos coinciden en valorar que es una buena herramienta para evaluar la integridad de las vías que actúan en el metabolismo anaerobio muscular. No obstante, existen algunos puntos todavía no bien definidos. Por un lado, el grado de isquemia necesario, que oscila entre inflar el esfigmomanómetro 20 mmHg por encima de la presión arterial sistólica (PAS) del paciente<sup>10-15</sup> hasta mantenerlo en la presión arterial media<sup>11</sup>; esta última modalidad es el llamado test semiisquémico, descrito por Mineo et al<sup>16</sup>, que para algunos autores sería el óptimo para la edad pediátrica al reducir el riesgo de complicaciones<sup>11</sup>. Por otro lado, se halla el tiempo de duración de la prueba; la mayoría de los autores coinciden en que entre 1 y 2 min de isquemia serían suficientes<sup>4,10,11,15,17</sup>. Finalmente, diferentes estudios han intentado relacionar el pico de los valores de lactato y amonio con la cantidad de trabajo realizado, con resultados dispares; mientras que para algunos autores sí estarían relacionados<sup>13,18,19</sup>, para otros no existe una clara dependencia<sup>10,12</sup>.

A pesar de su antigua descripción y de la larga tradición de uso de la prueba, no hemos encontrado en la bibliografía española ningún trabajo que analice la validez y las condiciones óptimas de realización de la prueba, su aplicabilidad y los resultados esperables en España. Por todo ello, los objetivos de nuestro trabajo son: *a)* determinar las condiciones óptimas de realización de la FIET, es decir, definir el tiempo necesario de esfuerzo y el grado de isquemia para conseguir un mayor incremento de lactato y amonio respecto al valor basal inicial tras la realización del ejercicio; *b)* determinar la validez de la prueba en las condiciones estandarizadas aplicándolas a la población general sana; *c)* determinar su comportamiento en los casos diagnosticados previamente de enfermedad de McArdle, y *d)* determinar su comportamiento en otras miopatías no glucogenósicas.

## Pacientes y método

El estudio se llevó a cabo en un hospital universitario de tercer nivel, que cuenta con una unidad de investigación muscular que es centro de referencia para el estudio de miopatías. El diseño del trabajo fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Clínic de Barcelona. A todos los individuos participantes se les informó detalladamente del protocolo y se les pidió el consentimiento por escrito antes de iniciar el estudio. Para la realización de la FIET los individuos incluidos debieron mantener ayuno de 8 h y reposo absoluto los 30 min previos al inicio de la prueba. Se cateterizó una vena antecubital con una vía corta de calibre 20 G sin producir venostasis de la zona y se realizó una extracción basal de sangre. Seguidamente se colocó un esfigmomanómetro en el brazo dominante, por encima de la flexura del codo, con tal de producir isquemia en los músculos del antebrazo inflando el manguito a una determinada presión. Posteriormente el paciente realizó el ejercicio muscular, consistente

en apretar con la mano una pelota de goma (máxima contracción voluntaria a un ritmo de 60 contracciones/min) durante un tiempo determinado, con el aliento continuo y la supervisión de un facultativo. Finalmente, se retiró el esfigmomanómetro y se obtuvieron muestras de sangre a los 1, 2, 5 y 10 min tras acabar el ejercicio. De cada una de las 5 extracciones de sangre (reposo y 1, 2, 5 y 10 min tras el ejercicio) se obtuvieron 2 muestras de 3 ml (un tubo con heparina de sodio para el estudio del amonio y un tubo con fluorato sódico/oxalato potásico para el lactato) que se colocaron en hielo y se remitieron al laboratorio en un tiempo inferior a los 30 min para su centrifugación y posterior análisis. El método utilizado para la determinación de lactato se basó en la disposición de 10 µl de la muestra de estudio sobre la capa difusora. El lactato presente en la muestra se oxidó por acción de la lactato oxidasa a piruvato y peróxido de hidrógeno. El peróxido de hidrógeno generado oxidó a su vez el sistema colorante 4-aminoantipirina, 1,7-dihidroxinataleno en una reacción de peroxidasa catalizada, convirtiéndose en un complejo coloreado. La reacción se incubó a 37 °C durante 5 min y la intensidad del complejo coloreado se midió por espectrofotometría a una longitud de onda de 540 nm<sup>20</sup>. Para el estudio del amonio, el método utilizado se basó en la disposición de 10 µl de la muestra del paciente sobre la capa difusora. El agua y los componentes no proteínicos se difundieron hasta la capa reactiva que contenía la solución tampón, y en ese momento los iones amonio se convirtieron en amonio gaseoso. La membrana semipermeable tan sólo permitió el paso del amoníaco e impidió que los iones de la solución tampón o hidroxilo alcanzaran la capa indicadora. La reacción se incubó a 37 °C durante 5 min y la intensidad del complejo coloreado se midió por espectrofotometría a una longitud de onda de 600 nm<sup>21</sup>.

El trabajo se dividió en dos etapas:

*Primer etapa. Estandarización de la técnica.* Se seleccionó a 9 personas voluntarias y sanas (sin antecedentes patológicos relevantes ni historia familiar de enfermedad muscular, que no estaban tomando ningún fármaco ni presentaban síntomas musculares y tuvieron una analítica normal que incluía creatincinasa, lactatodeshidrogenasa y aldolasa), que se sometieron en 4 ocasiones a la prueba según los esquemas siguientes:

- FIET 1: Se infló el esfigmomanómetro 20 mmHg por encima de la PAS del paciente, que realizó el ejercicio durante 1 min.
- FIET 2: Se infló el esfigmomanómetro 20 mmHg por encima de la PAS del paciente, que realizó el ejercicio hasta fatigarse, presentar dolor muscular intenso o rampas.
- FIET 3: Se infló el esfigmomanómetro a la misma PAS del paciente, que realizó el ejercicio durante 1 min.
- FIET 4: Se infló el esfigmomanómetro a la misma PAS del paciente, que realizó el ejercicio hasta fatigarse, presentar dolor muscular intenso o rampas.

Los resultados obtenidos de los diferentes estudios se compararon para establecer cuáles eran las condiciones óptimas, en función de la duración y el grado de isquemia, para la realización de la prueba en la siguiente fase del trabajo. Estas condiciones óptimas se definieron al obtener un mayor incremento de lactato y amonio respecto al valor basal inicial tras la realización del ejercicio.

*Segunda etapa: validación de la técnica.* Para la validación de la prueba, se estudió a 3 grupos de individuos que se sometieron a la FIET bajo las condiciones que se habían demostrado óptimas en la primera etapa:

- Grupo A: fueron los verdaderos casos, es decir, 5 pacientes diagnosticados previamente en nuestro servicio de glucogenosis tipo V (enfermedad de McArdle o miopatía por déficit de miofosforilasa) por criterios clínicos, histológicos, enzimáticos y genéticos.
- Grupo B: fueron los controles. De este grupo se formaron 2 subgrupos. El primero fue el grupo B1 o verdadero grupo control, formado por 30 individuos voluntarios sanos. El grupo B2 estuvo formado por 25 pacientes con enfermedades musculares no glucogenósicas bien definidas clínica y patológicamente,

procedentes de la base de datos de la propia unidad de investigación muscular del hospital; la frecuencia de cada una de ellas vino determinada por la frecuencia de su diagnóstico en la unidad.

Se determinó la validez de la prueba mediante el cálculo de la sensibilidad y la especificidad para todos los puntos de corte posibles y, posteriormente, se confeccionó la curva de rendimiento diagnóstico (ROC)<sup>22</sup> para obtener una medida de la validez global de la FIET y determinar el valor de corte óptimo para nuestros intereses atendiendo a las características y al tipo de enfermedad estudiada.

## Análisis estadístico

Todos los datos obtenidos se almacenaron y analizaron mediante el paquete estadístico SPSS versión 10.0. Las variables cualitativas se expresaron en porcentaje y las cuantitativas en media (desviación estándar) y como mediana e intervalo en aquellos casos en los que no se seguía una distribución normal. Se expresaron los resultados de los diferentes valores de lactato y amonio tomados en la curva en forma de porcentaje de su elevación en la sangre tras el ejercicio respecto al valor inicial, esto es, se relativizó cada uno de ellos al valor basal. Los grupos se compararon mediante la prueba de la t de Student para datos independientes, y se realizó el análisis de la varianza para medidas repetidas en los datos dependientes. Se utilizó asimismo la r de Pearson para la valoración de la correlación entre variables. Se tomó como grado de significación un valor de p inferior a 0,05.

## Resultados

### Primera etapa: estandarización de la técnica

La media de edad en este grupo fue de 28 (12,5) años, con unos extremos de 20 y 61 años, y 7 eran varones. Estas personas se sometieron en 4 ocasiones a la prueba siguiendo los esquemas mencionados previamente.

Se observó que existía una marcada variabilidad interindividual en los valores basales de amonio y lactato (varianza de 64 y 7,07, respectivamente). En cambio, en el grupo no hubo diferencias significativas de estos valores iniciales en función del sexo ( $p = 0,42$  para el amonio y  $p = 0,41$  para el lactato) ni se halló relación entre los valores de lactato y amonio y la edad ( $p = 0,8$  y coeficiente  $r = -0,04$  para el lactato y  $p = 0,5$  y coeficiente  $r = 0,1$  para el amonio).

Los resultados obtenidos al aplicar los diferentes protocolos de la FIET se pueden observar en las figuras 1 y 2. Al analizar la diferencia entre las curvas, se observó que el factor que ofreció mayor significación estadística fue la limitación por tiempo ( $p = 0,040$  para el lactato y  $p = 0,0001$  para el amonio), es decir, se obtuvo un mayor grado de isquemia cuando se prolongó el esfuerzo hasta presentar fatiga, dolor muscular o rampas. En cambio, no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas al comparar las curvas en función de la presión arterial a la que se infló el esfigmomanómetro ( $p = 0,55$  para el lactato y  $p = 0,33$  para el amonio). De este modo, las condiciones en las que se logró un mayor grado de isquemia fueron las correspondientes a la FIET 2 y FIET 4.

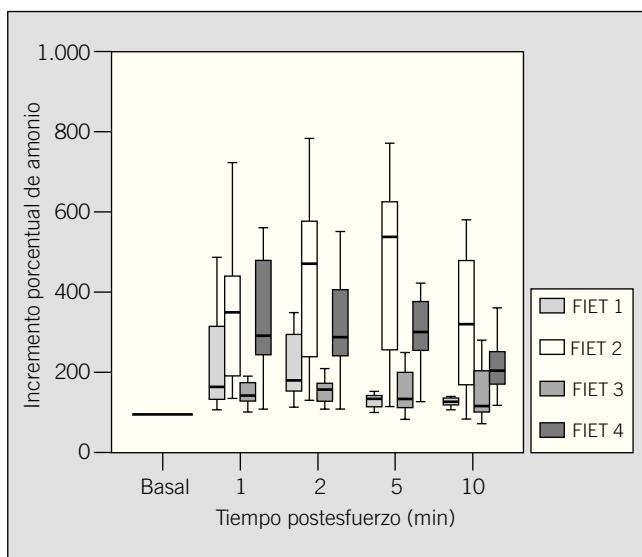


Fig. 1. Fase de estandarización. Incremento de amonio (expresado en porcentaje) respecto al valor basal en función del tipo de prueba de ejercicio con isquemia en el antebrazo (forearm ischemic exercise test) (FIET).

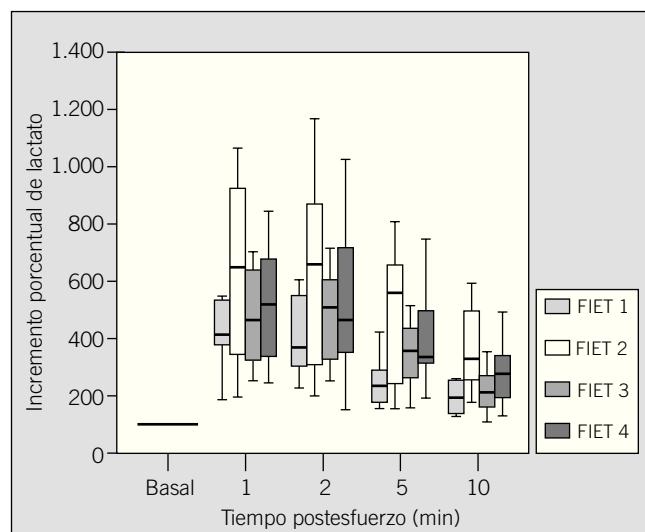


Fig. 2. Fase de estandarización. Incremento de lactato (expresado en porcentaje) respecto al valor basal en función del tipo de prueba de ejercicio con isquemia en el antebrazo (forearm ischemic exercise test) (FIET).

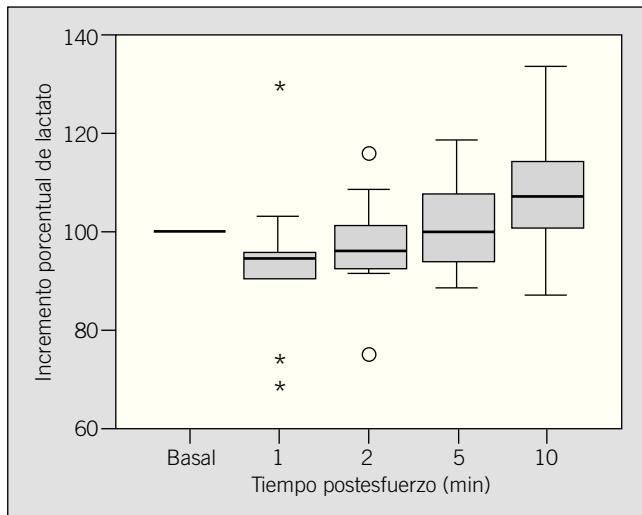


Fig. 3. Incremento de lactato (expresado en porcentaje) respecto al valor basal, en la enfermedad de McArdle.

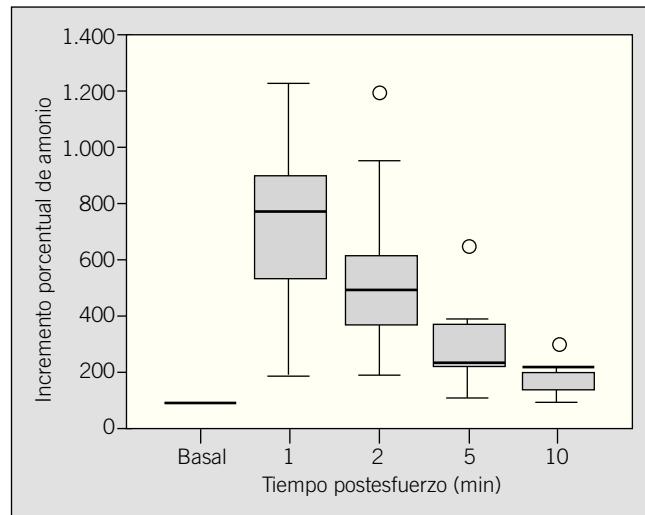


Fig. 4. Incremento de amonio (expresado en porcentaje) respecto al valor basal, en la enfermedad de McArdle.

Al analizar ambas curvas se observó que no había diferencias estadísticamente significativas entre la media de producción de lactato ( $p = 0,2$ ) y de amonio ( $p = 0,325$ ) tras el esfuerzo. Lo que sí se observó fue un mejor perfil gráfico de las curvas, con una mediana superior y un pico mayor en la FIET 2 respecto a la FIET 4 en todas las mediciones. El tiempo medio de esfuerzo fue de 121 (77) s en la FIET 2 y de 161 (107) s en la FIET 4, sin obtener diferencia significativa ( $p = 0,381$ ). Asimismo, no se registraron mayores complicaciones al aumentar el grado de isquemia inflando el esfigmomanómetro 20 mmHg por encima de la PAS del paciente y un ejercicio mantenido hasta presentar fatiga, dolor muscular intenso o rampas. Dado que el objetivo de la FIET es producir un grado de isquemia suficiente para

activar al máximo el metabolismo anaeróbico y conseguir una máxima producción de lactato y amonio, el modelo de FIET 2 es el que presentaba un mejor perfil gráfico en las curvas. Por lo tanto, fueron éstas las condiciones que se utilizaron en la siguiente fase: inflado del esfigmomanómetro 20 mmHg por encima de la PAS del paciente y un ejercicio mantenido hasta presentar fatiga, dolor muscular intenso o rampas.

#### Segunda etapa: validación de la técnica

**Grupo A.** Se incluyó a 5 pacientes diagnosticados previamente en nuestro centro de glucogenosis tipo V o enfermedad de McArdle, con una edad media de 49 años (intervalo, 26-64 años); 4 de ellos eran varones.

El resultado de las curvas en este grupo fue claramente anormal: se obtuvo una elevación normal del amonio y el lactato no se incrementó (figs. 3 y 4; tabla 1). Como era de esperar, estos pacientes lle-

TABLA 1

#### Incremento máximo de lactato y amonio respecto al valor basal, en pacientes afectados de glucogenosis tipo V o enfermedad de McArdle

	Sexo	Edad (años)	Δ lactato	Δ amonio
1	V	26	129	377
2	M	64	100	536
3	V	51	108	200
4	V	58	101	646
5	V	48	114	903

V: Varón; M: mujer; Δ: incremento de lactato o amonio expresado en porcentaje.

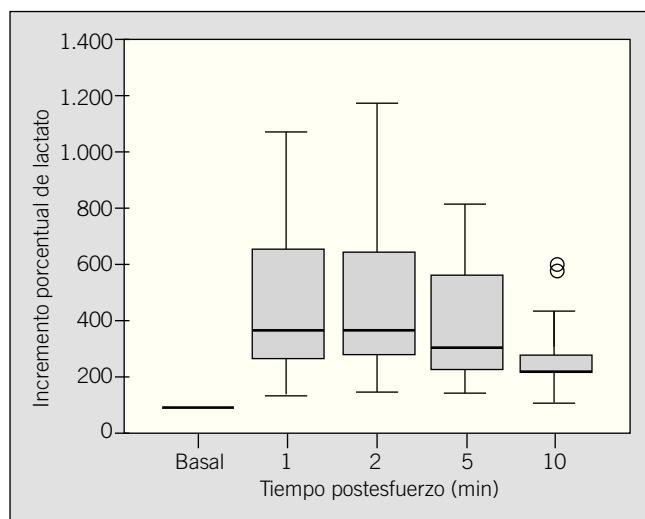


Fig. 5. Incremento de lactato (expresado en porcentaje) respecto al valor basal, en la población sana.

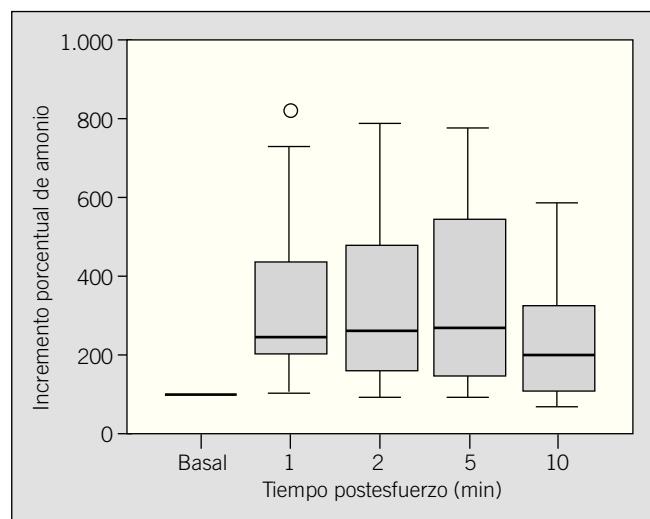


Fig. 6. Incremento de amonio (expresado en porcentaje) respecto al valor basal, en la población sana.

garon más rápido a la fatiga, y la duración media de la prueba fue significativamente inferior a la de la población sana (media, 48 [12,04] s;  $p = 0,019$ ). Dos pacientes debieron finalizar la prueba por una contractura muscular que cedió en pocos minutos.

**Grupo B.** Se estudiaron 2 subgrupos:

– **Grupo B1 o individuos sanos.** Se incluyó a 30 individuos (50% mujeres), con una edad media de 35 (12) años. El tiempo medio de duración de la prueba fue de 107 (53) s (intervalo, 54-310 s), sin hallarse diferencias significativas en función del sexo ( $p = 0,11$ ) o de la edad ( $p = 0,91$ ).

Al igual que en el grupo inicial, la curva de lactato dibujó un pico entre 1 y 2 min tras la realización del ejercicio ( $p < 0,005$  respecto a los minutos 5 y 10), para luego descender rápidamente. En cambio, el amonio presentó una elevación más progresiva en sangre que, si bien fue máxima a los 5 min tras la realización del ejer-

cicio, no presentó diferencias estadísticamente significativas respecto a los minutos 1 y 2 (figs. 5 y 6).

Los resultados obtenidos no presentaron diferencias estadísticamente significativas respecto a las curvas obtenidas en la estandarización de la prueba ( $p = 0,99$  para el lactato y  $p = 0,673$  para el amonio). Por el contrario, sí se observó que el incremento medio de lactato era, en general, sensiblemente menor en este grupo que en el examinado previamente, debido a la inclusión de individuos de mayor edad (tablas 2, 3 y 4). En este sentido, al comparar las curvas en función de la edad, se observó que los individuos mayores de 30 años presentaron una menor elevación del lactato ( $p = 0,036$ ), pero no del amonio ( $p = 0,089$ ), respecto a los individuos menores de 30 años. En cualquier caso, el incremento de lactato fue siempre superior respecto al grupo de glucogenosis ( $p = 0,003$ ), mientras que no se observaron diferencias en cuanto al comportamiento del amonio ( $p = 0,552$ ).

TABLA 2

**Incremento porcentual de lactato respecto al valor basal, en el grupo control, en función de la edad**

	1 min	2 min	5 min	10 min
< 30 años				
Media	549	575	462	282
DE	284	292	192	119
Mediana	456	488	399	257
Intervalo	871	973	584	447
> 30 años				
Media	392	359	289	215
DE	228	188	160	131
Mediana	287	283	235	174
Intervalo	790	585	491	470
Ambos grupos				
Media	465	460	370	246
DE	263	262	194	128
Mediana	367	370	307	225
Intervalo	929	1.024	1.062	487

DE: desviación estándar.

TABLA 3

**Incremento porcentual de amonio respecto al valor basal, en el grupo control, en función de la edad**

	1 min	2 min	5 min	10 min
< 30 años				
Media	361	410	447	275
DE	214	216	207	146
Mediana	253	328	453	225
Intervalo	720	675	649	478
> 30 años				
Media	293	275	267	198
DE	165	170	212	156
Mediana	236	213	154	112
Intervalo	599	537	680	517
Ambos grupos				
Media	325	338	351	234
DE	189	201	225	154
Mediana	240	257	268	200
Intervalo	720	693	681	517

DE: desviación estándar.

TABLA 4

**Características de los diferentes grupos en la fase de validación de la técnica**

	Edad media (DE), años	Sexo (V:M)
Casos (n = 5)	49 (14)	4:1
Grupo B1 (n = 30)	35 (12)*	15:15
Grupo B2 (n = 25)	51 (14)	11:14

V: varón; M: mujer; DE: desviación estándar. \* $p = 0,03$  respecto a los 2 grupos.

TABLA 5

**Sensibilidad y especificidad de la prueba según el punto de corte**

Incremento	Sensibilidad	Especificidad
3,5	1	18/30 = 0,60
3	1	22/30 = 0,66
2,5	1	28/30 = 0,93
2	1	29/30 = 0,96
1,5	1	30/30 = 1
1,25	0,75	30/30 = 1

Tampoco se encontraron diferencias significativas en el pico de lactato y de amonio en función del sexo ( $p = 0,68$  para el amonio y  $p = 0,53$  para el lactato). Además, se analizó la relación entre el esfuerzo realizado (tiempo en alcanzar la fatiga) y el porcentaje de elevación de las curvas. Para ello se diferenciaron 2 grupos tomando el tiempo de 120 s como punto de corte. Fueron 10 los individuos que realizaron una prueba más larga; de ellos, 7 eran varones con una edad media de 35 años. El análisis concluyó que no había diferencias significativas entre los 2 grupos ( $p = 0,44$  para el lactato y  $p = 0,296$  para el amonio).

Con los resultados obtenidos hasta el momento se calcularon la sensibilidad y especificidad de la prueba para todos los puntos de corte posibles (tabla 5). En este sentido, se definió el punto de corte

en un incremento igual o superior al 200% de los valores iniciales de lactato. Con ello, y al intentar definir una prueba de cribado, la sensibilidad conseguida fue del 100% y la especificidad, del 96% (intervalo de confianza del 95%, 82-99%).

– *Grupo B2 o de pacientes con miopatías no glucogenósicas.* Se seleccionó a 25 individuos con una edad media de 51 (14,4) años, con un intervalo de 26 a 77 años, de los que 14 eran mujeres. En la tabla 6 quedan recogidos los datos más relevantes de los pacientes incluidos en este grupo y los resultados obtenidos en la FIET. Los individuos afectados de una miopatía por alteración del metabolismo lipídico que se sometieron a la prueba presentaron una curva de amonio nula como consecuencia de tener un amonio basal muy alto, mientras que el lactato dibujó una curva similar a la hallada en la población sana.

Se estudió a 2 familiares afectados de una miopatía congénita (miopatía con *central core*). Los resultados obtenidos fueron discordantes. El primer caso correspondía a una mujer de edad avanzada clínicamente muy afectada (debilidad marcada e intolerancia al esfuerzo) que tuvo por resultado unas curvas planas; probablemente no consiguió realizar un ejercicio suficiente que permitiera la elevación en sangre del lactato y del amonio. El segundo caso fue un varón asintomático diagnosticado a raíz del *propositus* y cuyas curvas fueron normales.

Se incluyó en el estudio a 4 individuos diagnosticados de una citopatía mitocondrial. Cabe resaltar que estos pacientes presentaban un valor basal de lactato significativamente más elevado que la media de la población sana ( $p = 0,03$ ). En un individuo las curvas fueron planas, mientras que el resto consiguió una elevación poco marcada tanto del lactato como del amonio, aunque por encima del punto de corte de la normalidad.

En los 4 individuos con miopatía enólica estudiados se obtuvo una curva de lactato normal, si bien en uno de ellos la curva de amonio fue plana.

En el caso de las miopatías inflamatorias se encontraron curvas planas en un 50%. No se halló relación entre la edad ( $p = 0,5$ ), el tiempo de duración de la prueba ( $p = 0,3$ ), el grado de afección clínica y el tipo de respuesta, ya que tanto los pacientes examinados en remisión completa como los que presentaban una miopatía inflamatoria clínicamente activa obtuvieron un perfil de resultados similar.

En último lugar se estudiaron diferentes tipos de distrofias musculares, y en todos los casos se obtuvo curvas de lactato y de amonio dentro de la normalidad.

TABLA 6

**Características de los pacientes afectados de miopatías no glucogenósicas**

N	Miopatía	Sexo	Edad	Δ lactato	Δ amonio
1	↓ Carnitilpalmitoiltransferasa	M	29	366	69
2	↓ Carnitina	V	43	202	62
3	Central core	M	62	109	107
4	Central core	V	49	337	240
5	Mitocondrial	M	54	134	183
6	Mitocondrial	M	31	209	147
7	Mitocondrial	M	74	200	276
8	Mitocondrial	M	37	381	236
9	Enólica	V	51	532	760
10	Enólica	V	48	278	412
11	Enólica	V	45	309	104
12	Enólica	V	63	319	1.833
13	Dermatomiositis	V	26	120	112
14	Dermatomiositis	M	53	100	100
15	Dermatomiositis	V	64	265	445
16	Polimiositis	V	53	249	127
17	Polimiositis	M	43	148	100
18	Polimiositis	M	29	202	633
19	MCI	M	56	126	164
20	MCI	M	75	130	117
21	MCI	V	77	230	371
22	Distrofia de cinturas	M	51	246	279
23	Distrofia de cinturas	V	50	261	438
24	Distrofia oculofaringea	M	70	215	386
25	Distrofia facioescapulohumeral	M	57	284	264

N: número del paciente; V: varón; M: Mujer; Δ: incremento máximo de lactato o amonio; MCI: miositis con cuerpos de inclusión.

**Discusión**

Es conocido que las concentraciones de lactato aumentan en la sangre tras la ingesta, con la hiperventilación, la ansiedad y el ejercicio<sup>23</sup>; por tanto, si se controlan las 3 primeras variables, la elevación que se obtiene tras la FIET es debida únicamente al esfuerzo físico. También está descrito, como se ha comentado previamente y se ha corroborado en este trabajo, que existe una notable variabilidad interindividual e intraindividual de los valores basales del lactato; no obstante, el incremento porcentual de su valor tras el ejercicio se mantiene estable<sup>5</sup>.

El producto final del metabolismo anaeróbico es la producción de lactato, mientras que, en presencia de oxígeno, el piruvato, producto previo al anterior, entra en el sistema mitocondrial y posteriormente en la fosforilación oxidativa. Para eliminar esta posibilidad y desplazar el equilibrio hacia el lactato, es preciso un grado de isquemia mayor y, además, un esfuerzo no limitado. Esto queda demostrado en la primera etapa del trabajo. Es necesario un tiempo determinado, que depende de cada individuo, para llegar a la fatiga muscular, por lo que acortarlo aumenta la probabilidad de obtener resultados erróneos, con curvas falsamente planas. Asimismo, se pone de manifiesto la necesidad de mantener un grado de isquemia elevado (20 mmHg por encima de la PAS) que garantece un mejor perfil de las curvas. Este mayor grado de isquemia puede traer consigo complicaciones locales, como el dolor muscular, las rampas o contracturas prolongadas y el edema muscular con mioglobinuria<sup>11,24,25</sup>, que son muy poco frecuentes y se rela-

cionan más con la enfermedad muscular de base que con la prueba en sí. En concreto, en nuestra serie, 2 pacientes afectados de un déficit de miofosforilasa debieron finalizar la prueba al presentar una contractura muscular que cedió a los pocos minutos, mientras que el resto de los pacientes no presentaron molestia alguna. En este sentido, sería preciso comparar este test con otros propuestos con anterioridad, como el semiisquémico o la prueba de ejercicio sin isquemia en el antebrazo<sup>26,27</sup>, para determinar las ventajas, inconvenientes y limitaciones de cada uno de ellos, fundamentalmente su seguridad en cuanto a las complicaciones derivadas de un mayor grado de isquemia. En los últimos trabajos publicados<sup>4</sup> se propone como respuesta normal en un individuo sano el aumento de 4 a 6 veces del valor basal del lactato, con un pico máximo a los 1-2 min tras el ejercicio, y un aumento de 5 a 10 veces el valor basal del amonio, con un pico máximo a los 2-5 min. Los resultados de normalidad obtenidos en el grupo B1 (controles sanos) para el lactato son superponibles a los descritos en la bibliografía; si bien sorprende en nuestra población una elevación de la curva de amonio menor a la descrita en los trabajos previos.

En esta serie no hemos encontrado diferencias significativas en la elevación de las curvas en función del sexo pero, a diferencia de otros autores<sup>10,12</sup>, sí valoramos una menor elevación de la curva en función de la edad, fundamentalmente del lactato. Es difícil explicar por qué en los individuos de mayor edad, a pesar de realizar un esfuerzo satisfactorio (ascenso correcto de la curva de amonio) y duran-

te un período no diferente del de los demás individuos de menor edad, el lactato no asciende de forma tan marcada. No obstante, este ascenso es siempre significativamente superior al observado en los pacientes afectados de glucogenosis de McArdle, lo que permite diferenciar de forma clara entre normalidad y enfermedad. Por ello, la variable edad no debería limitar la rentabilidad diagnóstica de la prueba.

En general, el grupo de enfermos afectados de diferentes miopatías no glucogenómicas presenta unas curvas más planas que las observadas en la población sana (no se consigue el mismo pico de elevación del lactato y el amonio que los sanos). Probablemente esto se debe a la menor capacidad para realizar el ejercicio y, en menor medida, a las diferencias de edad entre ambos grupos (edad superior en el grupo de enfermos). Este punto también apoya la hipótesis de que la limitación del esfuerzo tanto en tiempo como en grado de isquemia podría traer consigo un mayor número de curvas totalmente planas, tanto de lactato como de amonio, como consecuencia de no haber conseguido un ejercicio satisfactorio al existir una miopatía de fondo.

Se han descrito déficit en la producción de lactato en algunos casos de miopatía enolírica<sup>28</sup>, algunas miopatías mitocondriales<sup>29</sup> y en casos aislados de *miastenia gravis*, polimiositis y distrofia muscular<sup>30,31</sup>. La técnica utilizada en cada trabajo es diferente y, por tanto, los resultados obtenidos resultan difíciles de comparar. En nuestra serie, en cambio, no hemos detectado ningún grupo genérico de miopatía que trace una curva similar a la que se obtiene en el caso de un paciente afectado de una glucogenosis de McArdle.

En cuanto a las curvas de amonio, si bien no son el objeto de este trabajo, sí permiten diferenciar, tal como se había comentado con anterioridad, a los individuos que realizan un esfuerzo normal de los que realizan un esfuerzo insuficiente, pues tampoco se produce un incremento de la producción de lactato (pacientes 3, 13, 14, 17, 19 y 20 del grupo B2). Ahora bien, hemos detectado a 2 pacientes (números 11 y 16) con curvas de lactato normales pero planas de amonio. Este perfil podría corresponder a déficit de mioadenilatodeaminasa, enzima necesaria para la producción de amonio a partir del adenosinomonofosfato.

En general, se considera que una prueba diagnóstica tiene una validez aceptable si su sensibilidad y especificidad son iguales o superiores a 0,8<sup>22</sup>. Por tanto, en nuestro caso, queda explícita la validez de la FIET para el diagnóstico de glucogenopatías de

McArdle, tipo V o déficit de miofosforilasa. Si bien se ha descrito que otras glucogenopatías se comportan del mismo modo en la FIET que la glucogenosis de McArdle<sup>7</sup>, la presencia de otras manifestaciones clínicas, tales como anemia hemolítica o hiperuricemia en la de tipo VII o déficit de fosfofructocinasa, crisis convulsivas, retraso mental y anemia hemolítica en la de tipo IX o déficit de fosfogliceratocinasa, o su escasa prevalencia en la población en la de tipo X o déficit de fosfogliceratomutasa y en el déficit de lactodeshidrogenasa, hacen que un resultado positivo en la FEIT en nuestro medio sea altamente indicativo de enfermedad de McArdle, sobre todo si ésta se presenta en forma de síntomas musculares menores.

En conclusión, remarcamos que una vez estandarizada la técnica, valorada su sencillez y confirmada su validez (altas sensibilidad y especificidad), y dados su escasa agresividad y bajo coste, creemos que la FIET es una herramienta útil en el cribado de los pacientes que consultan con síntomas musculares menores (debilidad, fatiga, rampas o mialgias) y sospecha de glucogenopatía.

Asimismo pensamos que es de gran interés la estandarización de la técnica para poder llevar a cabo estudios comparativos entre diferentes series y laboratorios, comparar su rendimiento como prueba diagnóstica frente a biopsia muscular convencional, estudios bioquímicos y genéticos, y definir finalmente su utilidad en la detección de los pacientes con déficit de mioadenilatodeaminasa.

#### Agradecimiento

Al Dr. J.M. Nicolás por la lectura crítica del trabajo.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Serratrice G. Muscular intolerance of exercise. Current data. Presse Med 1998;27:1683-6.
2. Tonin P, Lewis P, Servidei S, DiMauro S. Metabolic causes of myoglobinuria. Ann Neurol 1990; 27:181-5.
3. Matté H, Jerusalem F. Exercise-induced muscular weakness, myalgia and contractures I. A clinical review. Schweiz Med Wochenschr 1977; 107:428-36.
4. Haller RG, Bertocci LA. Exercise evaluation of metabolic myopathies. En: Engel AG, Franzini-Armstrong C, editors. Myology. New York: McGraw-Hill, 1994; p. 807-21.
5. Munsat TL. A standardized forearm ischemic exercise test. Neurology 1970;20:1171-8.
6. McArdle B. Myopathy due to defect in muscle glycogen breakdown. Clin Sci 1951;10:13-35.
7. DiMauro S, Servidei S. Disorders of carbohydrate metabolism: glycogen storage diseases. En: Rosenberg R, Prusiner S, DiMauro S, Barchi R, Runkel L, editors. The molecular and genetic basis of neurological diseases. Boston: Butterworth-Heinemann, 1993; p. 93-128.
8. Tarui S, Okuno G, Ikura Y, Yanaka T, Suda M, Nishikawa M. Phosphofructokinase deficiency in skeletal muscle. A new type of glycogenosis. Biochem Biophys Res Commun 1965;19:517-23.
9. Satoyoshi E, Kowa H. A myopathy due to glycolytic abnormality. Arch Neurol 1967;17:248-56.
10. Coleman RA, Stajich JM, Pact VW, Pericak-Vance MA. The ischemic exercise test in normal adults and in patients with weakness and cramps. Muscle Nerve 1986;9:216-21.
11. Bruno C, Bado M, Minetti C, Cordone G. Forearm semi-ischemic exercise test in pediatric patients. J Child Neurol 1998;13:288-90.
12. Lees T, Mantle D. Analysis of plasma lactate levels following ischemic exercise in patients with suspected metabolic myopathy. Biochem Soc Trans 1991;19:216S.
13. Fishbein WN. Evaluation of metabolic myopathies with a modern ischemic forearm exercise test IFET. Neurology 1987;37(Suppl 1):197.
14. Sugie H, Tsurui S, Sugie Y, Suzuki M, Miyamoto R. Biochemical analysis using biopsied muscle in 72 patients with metabolic myopathies. Rinsho Shinkeigaku 1989;29:584-7.
15. Valen PA, Nakayama DA, Veum J, Sulaiman AR, Wortmann RL. Myoadenylate deaminase deficiency and forearm ischemic exercise testing. Arthritis Rheum 1987;30:661-8.
16. Mineo I, Kono N, Shimizu T, Sumi S, Nonaka K, Tarui S. A comparative study on glucagon effect between McArdle disease and Tarui disease. Muscle Nerve 1984;7:552-9.
17. DiMauro S, Bresolin N. Phosphorylase deficiency. En: Engel AG, Banker BQ, editors. Myology. New York: Mc Graw-Hill, 1986; p. 1585-601.
18. Sinkeler SP, Wevers RA, Joosten EM, Binkhorst RA, Oei LT, Van't Hof MA, et al. Improvement of screening in exertional myalgia with a standardized ischemic forearm test. Muscle Nerve 1986; 9:731-7.
19. Bar PR, Jennekens FG. Standardization of the FIET. Muscle Nerve 1988;11:654-5.
20. Test Methodology. Kodak Ektachem Clinical Chemistry Slide (LAC). Eastman Kodak Company, 1989.
21. Test Methodology. Kodak Ektachem Clinical Chemistry Slide (NH3/AMON). Eastman Kodak Company, 1990.
22. Doménech Massons JM. Métodos estadísticos en ciencias de la salud. Fundamentos de la teoría de la probabilidad (UD 3). Barcelona: Signo, 1998.
23. Huckabee WE. Abnormal resting blood lactate I. The significance of hiperlactatemia in hospitalized patients. Am J Med 1961;30:840-8.
24. Meinck HM, Goebel HH, Rumpf KW, Kaiser H, Neumann P. The forearm ischemic work test-hazardous to McArdle patients? J Neurol Neurosurg Psychiatry 1982;45:1144-6.
25. Lindner A, Reichert N, Eichhorn M, Zierz S. Acute compartment syndrome after forearm ischemic work test in a patient with McArdle's disease. Neurology 2001;56:1779-80.
26. Hogrel JY, Lafont P, Ben Yaou R, Chevrot M, Eyraud B, Lombes A. A non-ischemic forearm exercise test for the screening of patients with exercise intolerance. Neurology 2001;56:1733-8.
27. Kazemi-Esfarjani P, Skomorowska E, Jensen TD, Haller RG, Vissing J. A nonischemic forearm exercise test for McArdle disease. Ann Neurol 2002;52:153-9.
28. Perkoff GT, Hardy P, Valez-García E. Reversible acute muscular syndrome in chronic alcoholism. N Engl J Med 1966;274:1277-85.
29. Price HM, Gordon GR, Munsat TL, Pearson CM. Myopathy with atypical mitochondria in type I skeletal muscle fibers. A histochemical and ultrastructural study. J Neuropathol Exp Neurol 1967;26:475-97.
30. Ionasescu V, Luca N. Studies on carbohydrate metabolism in muscular diseases in conditions of ischemic work. Psychiatr Neurol (Basel) 1965; 149:375-86.
31. Ionasescu V, Luca N. Studies of carbohydrate metabolism in myastenia gravis in conditions of ischaemic exercise. Acta Neurol Scand 1966; 42:244-54.