

# Enfermedad de McArdle: revisión clínica

## McArdle's disease: clinical review

Quinlivan R, Buckley J, James M, et al. McArdle's disease: clinical review. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2010;81:1182-8.

La enfermedad de McArdle (glucogenosis tipo V) es un trastorno hereditario del metabolismo del glucógeno del músculo esquelético. En la mayoría de estos pacientes no es detectable la actividad de la enzima glucógeno fosforilasa en el músculo. La enfermedad se origina por una mutación en el gen PYGM localizado en el cromosoma 11q13, habiéndose descrito hasta el año 2008 más de 100 variantes. La forma más común en el norte de Europa y Norteamérica es pArg50x, la segunda en frecuencia en Norteamérica, y en población hispánica es pGly-205ser. El diagnóstico de certeza se realiza por medio de análisis del ADN en tejido muscular, con inmunohistoquímica y análisis bioquímico.

En el estado de reposo y durante la actividad aeróbica de baja intensidad, el músculo esquelético utiliza principalmente ácidos grasos como fuente de energía por medio del proceso de fosforilación oxidativa. La ausencia de la enzima glucógeno fosforilasa resulta en una incapacidad para utilizar los depósitos de glucógeno, lo cual resulta en una complicación para los pacientes con enfermedad de McArdle al momento de requerir utilizar el metabolismo anaeróbico. Los síntomas típicos incluyen fatiga, rigidez muscular, mialgias y debilidad, que son inducidos por el ejercicio y mejoran con el reposo. En casos de ejercicio intenso se observa dolor muscular, calambres y mioglobulinuria. En la enfermedad de McArdle un déficit secundario en la fosforilación oxidativa ocurre debido a la ausencia de piruvato (que generalmente se genera en la glucólisis), y por lo tanto los pacientes tienen una capacidad limitada para utilizar ácidos grasos durante el ejercicio. Como resultado, el consumo de oxígeno cae al 35% del normal y clínicamente se observa un incremento en la frecuencia cardíaca desproporcionado con el esfuerzo.

La incidencia oscila entre 1:100.000 y 1:350.000; en relación a las manifestaciones clínicas, existe una gran heterogeneidad entre los pacientes afectados, y no existe un correlato con las mutaciones específicas.

**Métodos:** En el presente estudio fueron analizados en forma prospectiva, en una clínica especializada, 45 pacientes con enfermedad de McArdle confirmada genéticamente. Se analizaron niveles de CK, evolución clínica, fatiga y dolor muscular y estado funcional por medio de escalas específicas.

**Resultados:** En cuanto a la epidemiología, no hubo diferencia de frecuencia entre sexos, la edad de los pacientes se encontraba entre 9 a 64 años, el 84% de los pacientes referían síntomas previos a los 10 años de edad, sin embargo sólo el 15% habían sido diagnosticados en dicho momento. Por el

contrario, el 49% de los pacientes se diagnosticaron luego de los 30 años de edad.

**Síntomas:** El síntoma más común fue la presencia de calambres dolorosos con o sin contractura que involucraban cualquier grupo muscular, incluyendo extremidades, mandíbula, músculos espinales y del tórax. La sensación de un marcado "cambio de aire" durante el ejercicio fue común (78% de los pacientes). La contractura severa y la mioglobulinuria jamás fue experimentada por 17 pacientes (38%). El fallo renal agudo que requiriera hemodiálisis se observó sólo en 5 pacientes. Los síntomas de fatiga, y de déficit en la concentración y en la memoria, fueron comunes, afectado al 40% de los casos. En 3 pacientes la magnitud del dolor muscular requirió tratamiento continuo con opioides.

**Examen físico:** La mayoría de los pacientes presentaban sobrepeso (n=32), no se observó debilidad facial en ningún paciente; hubo hipertrofia muscular en 11 de ellos, localizada principalmente en deltoides, bíceps, muslos y pantorrillas; 15 pacientes presentaba hipotrofia en músculos paraespinales, periescapulares y proximal en los miembros superiores; por el contrario, la hipotrofia y la debilidad en cuádriceps no fue observada y no es una característica de la enfermedad de McArdle. Siete pacientes presentaban debilidad leve en los miembros superiores.

**Estudios complementarios:** Los niveles de CK se hallaron elevados en todos los pacientes, excepto uno, y los valores promedio fueron de 2.471 UI/l (85-12.405 UI/l). Cuarenta y tres (96%) presentaron al menos un alelo mutante, ya sea PR50x o pG205S, y dos presentaron otro tipo de mutación.

**Evaluación funcional:** La capacidad funcional fue muy diversa entre los pacientes. En un test de marcha de 12 min se observó un incremento desproporcionado de la frecuencia cardíaca, una disminución inicial de la velocidad de marcha con un incremento posterior entre los 6 y 10 min (fenómeno de "cambio de aire" o *second wind*). No se hallaron diferencias significativas entre los pacientes en relación a la mutación genética que portaban.

**Embarazo:** No hay evidencia de que la enfermedad de McArdle afecte la gestación. En este estudio, 14 mujeres tuvieron 21 hijos, siendo el porcentaje de partos por cesárea del 15%, lo cual es similar a la población sana.

## Discusión

La enfermedad de McArdle presenta un alto porcentaje de sobrediagnóstico, siendo confundida en ocasiones con distrofia muscular de Becker, en la cual (a diferencia de McArdle) se observa hipotrofia de cuádriceps y debilidad en la cintura pelviana; otro diagnóstico diferencial es el síndrome de fatiga crónica, en el cual los niveles de CK son normales y los

pacientes no refieren calambres con el ejercicio. El método histoquímico utilizado frecuentemente para detectar la actividad de la glucógeno fosforilasa es específico, sin embargo puede haber falsos positivos en pacientes críticamente enfermos (sin depósitos de glucógeno), o falsos negativos en los pacientes con rabdomiólisis reciente, ya que las fibras en regeneración expresan una isoenzima de la glucógeno fosforilasa, por lo cual se sugiere esperar al menos 1 mes luego de recuperada la fuerza para realizar la biopsia muscular en dichos pacientes.

El cribado para mutaciones pARG50x y pGly205Ser es costo-efectivo y especialmente útil en caucásicos británicos.

El diagnóstico se hace a mediana edad, a pesar de que los síntomas son referidos desde la infancia y frecuentemente adjudicados a "dolores del crecimiento". Debe sospecharse McArdle en pacientes que se quejan de calambres durante el ejercicio, que puede progresar a contracturas que incluso persisten por horas; debe interrogarse sobre el fenómeno de "cambio de aire", y los niveles de CK se hallan elevados. La ausencia de mioglobulinuria no descarta el diagnóstico. No es esperable una debilidad muy marcada y, de presentarse, se observa en pacientes mayores de 40 años.

Los síntomas físicos y psicológicos conllevan un estilo de vida sedentario y sobrepeso que pueden empeorar la calidad

de vida de estos pacientes. Se recomienda el ejercicio aeróbico en todos los pacientes con McArdle, siendo los calambres signo precoz de alarma para disminuir la intensidad del esfuerzo.

No se conocen las implicancias del tratamiento con estatinas en estos pacientes, por lo que se recomienda un monitoreo estricto en caso de requerir dicha medicación. Deben controlarse los niveles de ácido úrico ya que estos pacientes se hallan en riesgo de desarrollar gota y litiasis renal.

Por el momento, no hay tratamiento para esta enfermedad, aunque existen reportes de un beneficio en algunos pacientes con el tratamiento con creatina. La ingesta de sucrosa previo a la actividad física mejora la performance, pero no es útil en el tratamiento diario. Por otra parte, algunos estudios sugieren que una dieta rica en hidratos de carbono es preferible para estos pacientes.

En este estudio se sugiere que un test de marcha en 12 min es el método de elección para evaluar la capacidad funcional de estos pacientes, siendo a su vez una herramienta útil para enseñar al paciente el fenómeno de "cambio de aire".

Marcos Fernández Suárez

Residencia de Neurología, FLENI, Buenos Aires, Argentina

## Dabigatrán frente a warfarina en pacientes con fibrilación auricular

### Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation

Poller L, Jespersen J, Ibrahim S. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-51.

#### Introducción y resumen

La fibrilación auricular (FA) representa una de las principales causas de accidentes cerebrovasculares (ACV), asociándose a una mayor discapacidad y mortalidad en comparación con ACV isquémicos de otras etiologías. Pese a que los inhibidores de la vitamina K reducen el riesgo de episodios tromboembólicos en casi un 70%, la terapia anticoagulante es subutilizada por múltiples razones. La búsqueda de alternativas terapéuticas seguras, eficaces y de fácil aplicación a los inhibidores de la vitamina K surge como una prioridad.

El estudio RE-LY (Randomized Evaluation of long-Term Anticoagulation Therapy Trial) presenta a dabigatrán, un pró-fármaco inhibidor de la trombina que tras administrarse por vía oral se convierte a su forma activa por un mecanismo independiente del citocromo P450, sin requerir monitoreo de laboratorio.

Este ensayo de no inferioridad aleatorizó 18.113 pacientes, comparando 2 dosis de dabigatrán (110 o 150 mg dos veces al día) a simple ciego con warfarina. Se seleccionaron sujetos con FA y riesgo elevado de ACV, excluyéndose aquellos con alto riesgo hemorrágico, insuficiencia renal, enfermedad hepática activa y embarazadas. El evento primario consistió en embolia sistémica o ACV, y el evento de seguridad, hemorragia mayor.

La tasa anual de eventos primarios fue del 1,69% en el grupo de warfarina, del 1,53% con dabigatrán 110 mg (RR 0,91;  $p < 0,001$  para no inferioridad) y del 1,11% con 150 mg (RR 0,66;  $p < 0,001$  para superioridad). La tasa anual de hemorragias graves fue del 3,36% en el grupo de warfarina, del 2,71% con dabigatrán 110 mg ( $p = 0,003$ ) y del 3,11% con 150 mg ( $p = 0,31$ ). La tasa anual de ACV hemorrágico fue de 0,38% en el grupo de warfarina, de 0,12% con dabigatrán 110 mg ( $p < 0,001$ ) y de 0,10% con 150 mg ( $p < 0,001$ ). La mortalidad no fue diferente entre los grupos (4,13% para warfarina; 3,75% para dabigatrán 110 mg,  $p = 0,13$ ; 3,64% para 150 mg,  $p = 0,051$ ). La incidencia de infarto de miocardio (IM) fue mayor con ambas dosis de dabigatrán (110 mg: 0,72%; 150 mg: 0,74%) en comparación con warfarina (0,53%;  $p = 0,07$  y 0,048).