

TRASTORNOS DEL METABOLISMO ENERGÉTICO DEL MÚSCULO: BASES GENÉTICAS Y BIOQUÍMICAS DE LAS MIOPATÍAS QUE CURSAN CON INTOLERANCIA AL EJERCICIO FÍSICO

INTRODUCCIÓN

Como la mayor parte de las células del organismo, las musculares obtienen la energía en forma de ATP, a partir de la glucosa o la grasa mayoritariamente. En condiciones anaeróbicas la glucosa es metabolizada en ácido láctico, mientras que en condiciones aeróbicas tanto la glucosa como la grasa son catabolizadas hasta obtener CO₂ y agua. El metabolismo aeróbico, que tiene un mayor rendimiento, asegura la provisión de energía durante el ejercicio de baja o moderada intensidad, el metabolismo anaeróbico aprovisiona de energía durante el ejercicio intenso y de corta duración, siendo en este caso, el único sustrato químico utilizable la glucosa o su depósito en forma de glucógeno.

Las miopatías metabólicas son trastornos de la producción de energía muscular que provocan una disfunción muscular esquelética. Las miopatías relacionadas con el ejercicio comprenden un grupo de enfermedades musculares (Tabla 1 y 2) con sintomatología inducida por el ejercicio muscular o situaciones de demanda energética¹.

Las enfermedades del metabolismo energético muscular son un grupo de enfermedades heterogéneas desde el punto de vista genético, clínico y bioquímico². Esquemáticamente desde el punto de vista bioquímico pueden ser agrupadas en tres categorías, así las podemos subdividir en alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono, trastornos del metabolismo lipídico y alteraciones de la función mitocondrial.

ALTERACIONES EN EL METABOLISMO DE LOS HIDRATOS DE CARBONO

Estas alteraciones incluyen diversos tipos de glucogenosis, especialmente la enfermedad de McArdle o glucogenosis tipo V que es la más común, se estima una prevalencia de alrededor de 1 caso cada 100.000 personas, es una miopatía que sigue un patrón autonómico recesivo y es causada por la mutación de un gen que codifica la enzima miofosforilasa³. Otra glucogenosis es la tipo VII o la enfermedad de Tauri caracterizada por un déficit de fosfofructoquinasa muscular y las otras alteraciones relacionadas con el metabolismo de los hidratos de carbono son todas aquellas caracterizadas por la degeneración muscular ocasionada por depósito lisosomal de glucógeno (glucogenosis tipo II o Pompe) o por depósitos anormales de polisacáridos (glucogenosis tipo IV o enfermedad de Andersen) y aquellas con déficit de glucosa-6-fosfatasa hepática y acumulación de glucógeno hepático denominada glucogenosis tipo I o enfermedad de Von Gierke además de otras miopatías amiloideas⁴.

ALTERACIONES DEL METABOLISMO LIPÍDICO

Los lípidos constituyen una importante fuente de energía para el músculo durante el reposo y el ejercicio de intensidad moderada. La oxidación

Margarita
Pérez
Ruiz

Alejandro
Lucía Mulas

Universidad
Europea de
Madrid

CORRESPONDENCIA:

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 200

Miopatías metabólicas primarias**Glucogenosis no lisosomiales**

- Déficit de miofosforilasa
- Déficit de fosfofructoquinas
- Deficit de fosfoliceratocinasa
- Deficit de fosfogliceratomutasa
- Deficit de fosfatasa B quinasa
- Deficit de lactate deshidrogenasa
- Deficit de la enzima ramificante
- Deficit de la enzima desramificante

Miopatías mitocondriales

- Alteración en el transporte: déficit de Carnitinpalmitoil transferasa
- Alteración en la β oxidación de ácidos grasos
- Deficit en la cadena respiratoria

Alteración del ciclo de las purinas

Déficit de mioadenilato desaminasa

Miopatías metabólicas secundarias

- Déficit de hormona de crecimiento
- Enfermedad de Addison
- Hipotiroidismo
- Hipertiroidismo

Fuente: Modificado de Madrid A. Bautista J. Neurologia 12 supl 1 mayo 1997 (1)

Miopatías no metabólicas relacionada con el ejercicio**Enfermedades miotónicas**

- Miotonía congénita
- Paramiotomía congénita
- Miotonía con espasmos musculares dolorosos

Distrofinopatías

- Distrofia muscular tipo Becker
- Portadoras

Miscelánea

- Síndrome de Lambert-Brody
- Síndrome mialgia-eosinofilia
- Fibromialgia
- Parálisis periodica hipo, hiper, normopotasémica
- Miopatía con agregados tubulares
- Miopatía con multicoros
- Mialgia con predominio de fibras tipo 2
- Mialgias-neuromiopatía y capilares internalizados

Fuente: Modificado de Madrid A. Bautista J. Neurologia 12 supl 1 mayo 1997 (1)

de los ácidos grasos tiene lugar en la mitocondria. Para entrar en la mitocondria, el ácido gra-

so debe transformarse en un *ácido graso activado* o acil -CoA.

La cadena de acil- CoA debe unirse a la carnitina, por medio de la enzima carnitina-palmitoil-transferasa (CPT I) para su transporte al interior de la mitocondria. La carnitina es separada por la CPT II, una enzima existente en la membrana mitocondrial interna, lo que permite el transporte de la acil -CoA al interior de la matriz mitocondrial para la β -oxidación⁵.

La deficiencia de carnitin-palmitoil-transferasa es el trastorno hereditario más común del metabolismo lipídico que afecta al músculo esquelético.

ALTERACIONES DE LA FUNCIÓN MITOCONDRIAL

Englobamos en estas alteraciones todos aquellos procesos que tengan lugar en la mitocondria.

La mayoría de los casos son esporádicos, aunque alrededor del 20% de los mismos tienen patrón hereditario materno probablemente debido a una mutación mitocondrial. El cuadro clínico depende del tipo y del número de tejidos implicados, en general los pacientes afectados de esta alteración presentan cansancio debido a la miopatía que padecen, se trata de una enfermedad multisistémica que particularmente afecta a los tejidos que más necesidades metabólicas aeróbicas tienen, entre ellos el sistema nervioso central y el músculo. En la mayoría de los casos, la anomalía bioquímica no está determinada, pero en otros casos el defecto está desarrollado en un paso específico de la cadena respiratoria del músculo esquelético, siendo el síndrome clínico dominante la intolerancia al ejercicio⁶.

La intolerancia al ejercicio y las mialgias son los síntomas más frecuentes presentes en las miopatías metabólicas. Las miopatías metabólicas en las que existe por definición, un trastorno metabólico energético muscular cursan habitualmente con intolerancia al ejercicio^{7,8}, mientras que las mialgias o calambres que aparecen durante el

TABLA 1.
Tipos de miopatías metabólicas primarias

TABLA 2.
Tipos de Miopatías no metabólicas relacionadas con el ejercicio

reposo o pequeños movimientos suelen asociarse a procesos neurógenos⁹.

En la mayoría de las glucogenosis los pacientes tienen disminuida la capacidad cardiovascular y reducida la capacidad de ejercicio además de mostrar alteraciones bioquímicas diferentes a los sujetos sanos de la misma edad y sexo^{10,11}.

En paciente que presentan síntomas relacionados con intolerancia al ejercicio, el diagnóstico más frecuente es el de miopatía metabólica y, dentro de ésta, las mitocondriales suponen más del 50%. Los sujetos que padecen enfermedad de McArdle, tienen limitada la glucogenolisis y por tanto la utilización de glucógeno en la vía aeróbica y anaeróbica, mientras que los sujetos con defecto muscular mitocondrial sólo tiene limitado el metabolismo aeróbico tanto de los hidratos de carbono como de las grasa, cuando comparamos ambos grupos con sujetos sanos, ambas patologías tienen intolerancia al ejercicio, permaneciendo sin cambios los niveles de lactato en sangre en los enfermos de McArdle y aumentando de forma prematura en los enfermos con miopatías mitocondriales ya que éstos son dependientes de la vía anaeróbica de producción de energía. Los estudios muestran como los pacientes con enfermedad de McArdle pueden mejorar la tolerancia al ejercicio con el entrenamiento, consiguiendo una adaptación en el metabolismo de los lípidos que proporciona una ruta alternativa de producción de energía, mostrando como algunas manipulaciones metabólicas como la infusión de glucosa, la dieta alta en proteínas puede incrementar la disponibilidad de piruvato en la célula muscular. En cambio la miopatía mitocondrial cuyos defectos enzimáticos están en el final de los procesos generadores de energía aeróbica no se ven mejorados por el ejercicio, dado que la ruta aeróbica final de los hidratos de carbono y de los lípidos está limitada por el déficit enzimático mitocondrial¹.

Genética molecular de las enfermedades musculares

Es en esta área donde las aportaciones han sido más relevantes y numerosas, gracias a los

avances proporcionados por las técnicas de genética molecular. El conocimiento, localización y clonaje de los distintos genes han facilitado enormemente el avance científico de estas enfermedades.

Déficit de miofosforilasa

El gen de la fosforilasa muscular ha sido clonado, secuenciado y asignado al cromosoma 11q13¹². El gen está compuesto por 20 exones y tiene una longitud de 2523 pares de bases. Se han identificado hasta el momento 90 mutaciones diferentes en el gen *PYGM*, lo que evidencia una gran heterogeneidad alélica de la enfermedad.

Los principales tipos de alteración genética para el gen *PYGM* de la miofosforilasa muscular son:

- Mutaciones puntuales en los exones del gen: sin sentido y con cambio de sentido o erróneas.
- Delecciones.

La mayoría de los pacientes con déficit de miofosforilasa presentan una mutación sin sentido en el codón 49 del exón 1 del gen (R49X, en la actualidad denominada R50X) que cambia una arginina por un codón stop^{13,14}. Esta mutación es más frecuente en pacientes europeos y americanos pudiendo ser homocigoto o heterocigoto, hasta el momento no se ha presentado en pacientes japoneses, donde la mutación más frecuente es una delección de tres pares de bases en el codón 708/709 (TTC 708/709)¹⁵. Otras nuevas mutaciones supuestamente privativas son E540X en Finlandia; delALys753 en Turquía; Arg575Stop, Gln665Glu, Met=Val y Gly685Arg en Alemania y L115P, Asn684Tyr y W797R en España^{16,17}. Aunque la herencia es autosómica recesiva, se han observado familias que siguen un patrón autosómico pseudodominante. Este fenómeno ha sido atribuido a la presencia de portadores heterocigotos sintomáticos, en los que la actividad miofosforilasa residual es más baja que el umbral crítico necesario para no provocar síntomas¹⁸.

Déficit de Fosfofructocinasa

Este déficit es conocido como enfermedad de Tauri. El locus de la PFK-M se ha asignado al cromosoma 1-q32¹⁹. Las alteraciones se asocian a: 1) deleciones en el ARNm, éstas son debidas a mutaciones puntuales en los extremos de distintos intrones del gen que codifica la PFK-M. 2) mutaciones puntuales en las secuencias de distintos exones.

Déficit de Carnitin Palmitoil Transferasa

La deficiencia de carnitin palmitoil transferasa es el trastorno hereditario más común del metabolismo lipídico que afecta al músculo esquelético. El gen de la Carnitin Palmitoil Transferasa (CPT II) está situado en la banda 1p32 del cromosoma 1²⁰. Los defectos genéticos encontrados, hasta el momento, son mutaciones puntuales, la más común es una transición C → T en el nucleótido 439.

Déficit de mioadenilato desaminasa

El gen que codifica la mioadenilato desaminasa muscular (MADA) ha sido asignado al cromosoma 1²¹ y se sitúa en la banda p21-p23 del cromosoma²². La MADA cataliza la desaminación de AMP a IMP, en el músculo esquelético y desempeña un papel importante en el ciclo de los nucleótidos de purina. Es probablemente la causa más común de miopatías en humanos, observando esta alteración en el 2% de las biopsias musculares.

Alteraciones del ADN mitocondrial

El ADN mitocondrial (ADN mt) es una molécula circular de doble cadena formada por 16569 pares de bases, codifica 13 proteínas que forman parte de la cadena respiratoria mitocondrial y contiene los genes de 22 ARN de transferencia y 2 ARN ribosomales. El ADN mt carece prácticamente de mecanismos de reparación, por lo que su tasa de mutación es hasta 10 veces superior a la del genoma nuclear. El ADNmt se trasmite por vía materna. Existen varias copias en cada mitocondria y por tanto miles de copias en cada célula.

Durante la mitosis las mitocondrias se reparten aleatoriamente a las células hijas. Por tanto si en la célula que se divide existen dos poblaciones de mitocondrias, con ADNmt normal y mutado, las células hijas podrán ser de tres tipos: homoplásmicas normales, si todas las mitocondrias contienen ADNmt normal; homoplásmicas patológicas si contienen sólo ADNmt mutado, y heteroplásmicas si contienen mitocondrias con ADNmt normal y mutado. Existe, además, un umbral de expresión fenotípica, que está determinado por el porcentaje de ADNmt mutado/ADNmt normal.

Bases bioquímicas de las enfermedades musculares

Sustratos energéticos en el ejercicio

Durante el ejercicio, el músculo esquelético satisface sus demandas energéticas utilizando sustratos que proceden de las reservas del organismo gracias a la ingestión diaria de nutrientes. Los sustratos energéticos de los que el músculo obtiene energía química son fundamentalmente, las grasas y los hidratos de carbono. La capacidad del organismo para extraer energía de los alimentos y transferirla a los elementos de contracción del músculo esquelético señala la capacidad para nadar, correr, montar en bicicleta, o realizar cualquier otra actividad física. La transferencia energética tiene lugar por medio de miles de reacciones químicas complejas que necesitan la mezcla adecuada de macronutrientes y micronutrientes siendo imprescindibles las enzimas metabólicas catalizadoras de las reacciones químicas. El cuerpo humano recibe un aporte continuo de energía química para realizar sus múltiples funciones. La energía química atrapada dentro de los enlaces de los hidratos de carbono, las grasas y las proteínas se extrae mediante las reacciones complejas controladas por enzimas dentro del medio acuoso termoes- table de la célula. Este proceso de extracción relativamente lento reduce la pérdida de energía y potencia la eficacia de las transformaciones energéticas. Todos los sistemas energéticos tienen como finalidad producir ATP que es la moneda de cambio energético que impulsa todas las formas de trabajo biológico. La hidró-

lisis del adenosín trifosfato (ATP) representa la fuente energética inmediata que cubre las necesidades para la contracción y la relajación del músculo esquelético. Debido a que los depósitos son limitados, la resíntesis de estos depósitos es fundamental y para ello se precisa tener en buenas condiciones los catalizadores de las distintas reacciones metabólicas celulares capaces de obtener la molécula de ATP.

La demanda energética muscular es la que ordena que sistema de obtención de energía debe ponerse en marcha para obtener dicho ATP, de tal forma que si la demanda es rápida, las vías metabólicas que se activan de forma predominante son aquellas capaces de aportarnos ATP rápido y si la demanda muscular es más lenta, las vías metabólicas activadas son más lentas. Así dentro de los procesos metabólicos capaces de resintetizar ATP destacamos a) la fosforilación oxidativa, b) la glucólisis anaeróbica c) la conversión de fosfocreatina en ATP d) la reacción catalizada por la adenilatocinasa, que regula la conversión de dos moléculas de ADP en un ATP y otra de AMP; esta reacción se encuentra acoplada a la catalizada por la adenilato desaminasa, que convierte el AMP en IMP.

Desde el punto de vista cuantitativo, la fosforilación oxidativa es la principal fuente energética durante el reposo y cuando el ejercicio demanda lentamente el ATP, hecho que sucede cuando este ejercicio es de baja intensidad y larga duración, esta vía oxidativa puede utilizar grasas y glucosa, cuando predomina el uso de la glucosa la intensidad soportada por el músculo es algo mayor. La glucólisis anaeróbica sólo utiliza como sustrato químico la glucosa y su almacén, el glucógeno y se activa cuando la demanda de ATP es rápida, hecho que sucede cuando la intensidad de ejercicio es alta y de duración corta. El tipo de sustrato energético utilizado por el músculo en el ejercicio aeróbico depende de varios factores, entre los que sobresale el tipo de ejercicio, su duración y su intensidad, si bien la condición física y la dieta también tienen gran influencia²³.

En el ejercicio submáximo, el tipo de sustrato energético utilizado depende de la intensidad re-

lativa del ejercicio^{23,24}. En intensidades bajas por debajo del 60% del VO_2 máx, los principales sustratos utilizados son la glucosa sanguínea y los ácidos grasos, conforme la intensidad es mayor aumenta la proporción de energía proveniente de la oxidación de los hidratos de carbono, siendo el glucógeno el sustrato más importante.

En el músculo entrenado en actividades de resistencia, se produce una mayor capacidad de resíntesis del ATP ya que aumenta la capacidad del ciclo de Krebs y de la cadena transportadora de electrones debido fundamentalmente a un aumento de la masa mitocondrial, acompañado de un aumento importante de su actividad enzimática²⁵.

Aclarados estos conceptos energéticos conviene recordar la fisiopatología de alguna de las miopatías más frecuentes que tienen bloqueos de algunas de las enzimas claves del metabolismo energético y por tanto imposibilidad de resintetizar el ATP demandado, provocando intolerancia al ejercicio.

Bioquímica de algunas miopatías

1. Glucogenosis

Déficit de miofosforilasa o enfermedad de McArdle o glucogenosis tipo V

La miofosforilasa (isoforma muscular de la fosforilasa) inicia la degradación del glucógeno con liberación de glucosa-1-fosfato, el músculo del paciente con enfermedad de McArdle no presenta actividad de la fosforilasa, aunque en algunos pacientes se ha podido detectar una actividad residual de la enzima (Figura 1)²⁴. Los pacientes de McArdle tienen niveles de glucógeno muscular cuatro o cinco veces superiores a los de la población sana.

El tipo de intolerancia al ejercicio que sufren los pacientes con esta enfermedad se puede explicar según los criterios ya mencionados de homeostasis energética durante el ejercicio. De tal forma que toleran muy mal el ejercicio realizado a intensidades por encima del 60-65% VO_2 máx dado que dichas intensidades precisan el uso de glucógeno muscu-

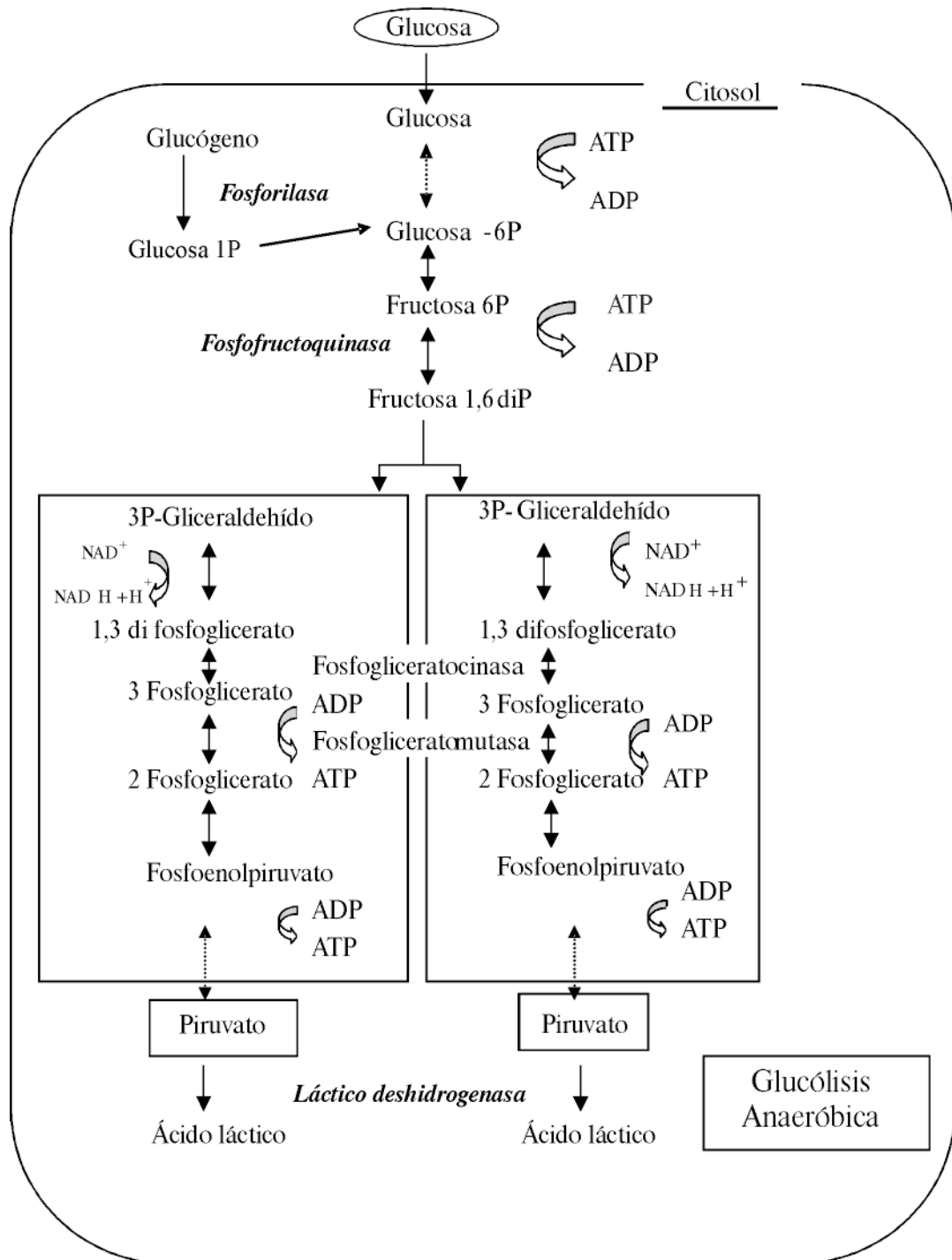


FIGURA 1.
Esquema
metabólico de
degradación del
glucógeno
y la glucosa por vía
anaeróbica

lar, tolerando también muy mal aquellos ejercicios explosivos que implican las vías anaeróbicas y cuyo sustrato requerido fundamentalmente es el glucó-

geno muscular. Es importante conocer que estos paciente padecen lo que se denomina “segundo aliento” que refieren como una mejor tolerancia al

ejercicio a los 8-12 minutos de comenzar una actividad de baja intensidad, esto se debe a que el músculo esquelético cuando alcanza una temperatura y aumenta su flujo sanguíneo utiliza mucho mejor los sustratos energéticos disponibles en este caso los ácidos grasos, siendo necesaria también la presencia de glucosa sanguínea. De tal forma que una vez que han pasado los primeros minutos de ejercicio disminuye la frecuencia cardiaca y la percepción subjetiva de esfuerzo e incrementan la capacidad de ejercicio, así como la capacidad oxidativa muscular¹⁰. De aquí se deduce la necesidad de utilizar un calentamiento de 8-12 minutos antes de iniciar la sesión de ejercicio a la intensidad adecuada para cada sujeto. Si no se tiene en cuenta esta medida el sujeto puede señalar una mayor intolerancia al ejercicio con una respuesta cardiocirculatoria hipercinética acompañada de disnea que puede por si misma limitar la capacidad de ejercicio, en este caso este excesivo trabajo cardiaco puede ser el limitante más importante del ejercicio²⁶. Los pacientes con déficit de miofosforilasa compensan la falta de glucogenólisis muscular durante el ejercicio con una mayor activación de la respuesta hormonal, incrementando la movilización de sustratos extramusculares por encima de los valores normales, siendo responsable de este hecho la regulación neural de la secreción hormonal que ocurre en músculos que trabajan²⁷. El aumento de amonio y la hiperuricemia se atribuye a la degradación excesiva de los nucleótidos de purina inducido por el ejercicio²⁴. Los enfermos de McArdle se benefician de la ingesta de glucosa, mejorando la tolerancia al ejercicio²⁸.

Aunque el defecto del *gen PYGM* ocasiona en todos los enfermos el déficit de la enzima miofosforilasa, llama mucho la atención la gran heterogeneidad clínica con que se expresa la enfermedad. Por eso en la actualidad existen diversos trabajos que sugieren la necesidad de estudiar diversos genes candidatos que pueden jugar un papel modulador en la expresión fenotípica de la enfermedad, entre estos genes podemos destacar el gen de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) o el gen de la α -actinina-3 (ACTN3)²⁹⁻³¹.

El gen ACE muestra una correlación significativa con la severidad clínica de la enfermedad²⁹. Aun-

que no hay unanimidad, el exceso de alelo I (en consecuencia la reducción de alelo D) está asociado a baja actividad de la enzima convertidora de angiotensina, lo que facilita el trabajo cardiovascular, disminuye la postcarga y mejora la eficiencia ventricular³⁰. El gen de la ACE se asocia con variaciones individuales en la utilización de sustrato como fuente energética³¹. Los trabajos realizados por nuestro grupo en una larga serie de pacientes con enfermedad de McArdle confirman que el alelo I fue asociado con una mayor capacidad aeróbica en mujeres (que en nuestra experiencia muestran un mayor deterioro funcional respecto a los hombres), sugiriendo que poseer este alelo puede jugar un papel beneficioso tanto en su capacidad funcional como en sus adaptaciones. Por otro lado existen trabajos que relacionan el genotipo D con la mayor ganancia de fuerza³², teniendo en cuenta que la enfermedad de McArdle es una patología acompañada de un constante daño muscular e incremento de la rabdomiolisis incluso en condiciones de reposo podríamos hipotetizar que este alelo DD confiere alguna ventaja a estos pacientes, atenuando tal vez, el daño muscular y/o acelerando la regeneración muscular.

Otro gen implicado en modular las manifestaciones clínicas de la enfermedad puede estar en relación con el gen que expresa la ACTININA. La deficiencia total de ACTIN 3 en los músculos podría resultar beneficioso para los pacientes con enfermedad de McArdle. Las dos isoformas de la actinina son la α -actinina-2 y la α -actinina-3 son proteínas de la fibra muscular que tienen función mecánica y además interaccionan con otras proteínas que desarrollan numerosas señales en los ciclos celulares³³. El patrón de expresión de estas isoformas diverge a través de la evolución de los mamíferos, la α -ACTIN-2 se expresa en las fibras musculares y cardiomiocitos mientras que la expresión de α -ACTIN-3 está restringida a las fibras tipo II³³. Una gran parte de la población puede presentar una ausencia total de esta proteína, son los homocigotos (577X). Esto podría resultar ser un beneficio para los enfermos de McArdle ya que les haría ser menos dependiente de la glucosa para obtener energía, confiriendo cierta ventaja durante el ejercicio de resistencia.

Déficit de fosfofructocinasa o enfermedad de Tauri o glucogenosis tipo II

La fosfofructoquinasa (FFK) es una enzima tetramérica compuesta por tres tipos de subunidades, M ó muscular, L ó hepática, P o plaquetar, las tres subunidades se expresan de forma variable en los diferentes tejidos. El músculo humano maduro expresa únicamente la subunidad M. Los eritrocitos expresan las subunidades M y L.

En la forma más típica de déficit de FFK, las alteraciones genéticas de la subunidad M produce ausencia total de actividad en músculo y un déficit parcial en eritrocitos. Los pacientes con el fenotipo característico presentan una concentración de glucógeno en músculo moderadamente elevada. Los productos por encima del lugar del bloqueo se acumulan (Figura 1). Los pacientes con esta

enfermedad tienen también disminuida en torno a un 30-60% la actividad FFK eritrocitaria, así como la cantidad de 2,3 difosfoglicerato intraeritrocitario, lo que incrementa la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno, y como consecuencia produce una peor oxigenación de los tejidos.

Las consecuencias funcionales del déficit de FFK o enfermedad de Tauri son similares a los de la enfermedad de McArdle y se relacionan con la incapacidad del músculo para producir piruvato, la principal diferencia radica en que los pacientes con déficit de FFK son incapaces de utilizar la glucosa. Su metabolismo energético depende del uso de los ácidos grasos, los pacientes con esta enfermedad tienen una mayor intolerancia al ejercicio después de la ingesta de glucosa debido a que el incremento de glucosa sanguínea disminuye la concentración plasmática de ácidos grasos que son sustratos alternativos con los que cuenta el músculo para conseguir energía. Por tanto la infusión de glucosa acelera la crisis de fallo energético en el músculo que realiza ejercicio³⁴. Los pacientes con este déficit no desarrollan "segundo aliento" parece que la disponibilidad de glucosa como fuente energética muscular es crucial para desarrollar esta mejora funcional experimentada a los minutos de empezar una actividad física¹⁰.

Durante el ejercicio de cierta intensidad esta imposibilidad de uso de glucosa parece que se intenta compensar con un exceso de degradación de nucleótidos de adenina en el músculo, así el músculo no se queda sin ATP, debido a esto aparecen aumentos en sangre de amonio, inosina e hipoxantinas así como de ácido úrico (Figura 2 y Tabla 3)³⁵ Existe algunos datos de laboratorio que sugieren que las dietas ricas en proteínas disminuyen la degradación de las mismas³⁶, además

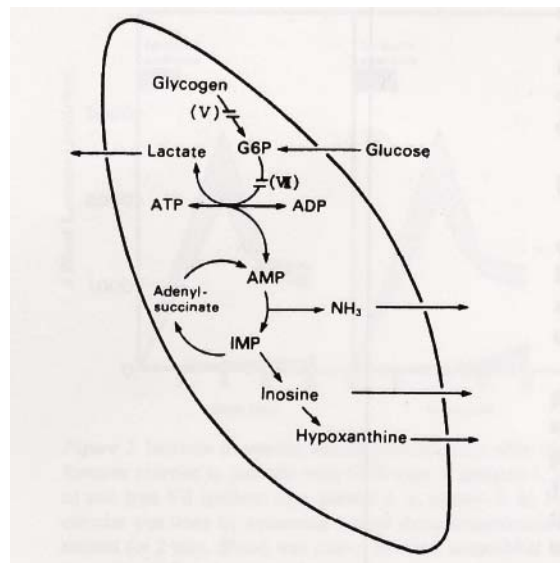


FIGURA 2. Reacciones metabólicas del catabolismo de las purinas y la glucólisis muscular. G6P: glucosa-6-fosfato; Bloqueo metabólico en la glucogenosis tipo V y VII respectivamente

Fuente: 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. (35).

	Lactato	Amonio	Inosina	Hipoxantina	Ácido úrico
Paciente 1 (tipo V)	572	35	0,6	2,3	3,4
Paciente 2 (tipo V)	502	27	0,5	1,2	4,4
Paciente 3 (tipo VII)	479	118	0,6	23,4	14,3
Paciente 4 (tipo VII)	489	79	0,3	20,4	11,9
Paciente 5 (tipo VII)	676	34	0,4	2,6	7,4
Controles (n=6), media ±DE	882 ± 54	23 ± 4	0,7 ± 0,1	2,0 ± 0,4	5,3 ± 0,6

TABLA 3. Concentración basal obtenida en sangre venosa de lactato, amonio, inosina, hipoxantina y ácido úrico en la glucogenosis tipo V y VII

Fuente: Modificada de 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: 556-560. (35)

estas dietas se asocian con un exceso en la ganancia de peso que pueden empeorar la función muscular. Aún conociendo estos resultados un estudio reciente en el 2006 trata de mostrar que la degradación proteica en estos enfermos puede verse reducida con tratamientos relativamente cortos de L-Alanina ingerida tan sólo durante tres meses a dosis de 0,14 g /kg de peso dividido en tres tomas al día, entre los resultados este estudio destaca no encontrar mejoras en la función muscular ni beneficios en la capacidad funcional de estos enfermos a pesar de observar cambios en la composición corporal³⁷.

Déficit de fosfogliceratocinasa

La fosfogliceratocinasa humana está formada por un único polipéptido codificado por un gen situado en el cromosoma X. La concentración de glucógeno suele ser normal, mientras hay una alteración de la porción distal de la ruta metabólica glucolítica. El déficit enzimático debería afectar a todos los tejidos, por lo que la afectación selectiva del músculo en algunos pacientes y la falta de miopatía clínica en pacientes con anemia hemolítica son difíciles de explicar. El cuadro hematológico que presentan los pacientes junto al neurológico hace que los pacientes no hagan el tipo de ejercicio que provocaría la crisis muscular³⁸.

Déficit de fosfogliceratomutasa

Existen tres enzimas diméricas formadas por la combinación de dos subunidades, la M y la B. La isoforma MM es la predominante en músculo esquelético, que por otro lado contiene pequeñas proporciones de MB y BB. La isoforma BB es la única enzima en cerebro, hígado, eritrocitos y leucocitos. La forma predominante en miocardio es la MM pero existe una significativa proporción de las otras dos. Estudios bioquímicos han confirmado que la actividad residual del músculo es debido a la presencia de las isoformas BB³⁸.

Déficit de lactatodeshidrogenasa

La enzima lactatodeshidrogenasa está formada por dos subunidades M y H. Las isoenzimas que contienen subunidades M son las que pre-

dominan en el músculo, mientras que las que contienen subunidades H lo hacen en el corazón y otros tejidos. Los pacientes con este déficit tienen alrededor del 5% de actividad en la LDH³⁸.

2. Alteraciones en la vía de degradación de los nucleótidos púricos

Déficit de mioadenilato desaminasa (MADA)

La mioadenilato desaminasa cataliza el proceso de desaminación de la adenosina monofosfato (AMP) en el músculo dando lugar a la formación de inosina monofosfato. (IMP), siendo este paso metabólico una fuente importante de amonio aunque no la única. El uso de estos sustratos se produce cuando el ejercicio es de corta duración y de alta intensidad y donde la demanda de ATP es rápida. En la fibra muscular se altera la relación ATP/ADP, necesitando adquirir energía desde el propio AMP. (Figura 3).

Existen dos isoformas de la AMP desaminasa (AMPD) que tienen su origen en la expresión diferencial de dos genes. La AMPD-1 se expresa mayoritariamente en el músculo esquelético adulto mientras que la AMPD-2 es la isoforma más abundante en tejido muscular fetal, musculatura lisa y resto de tejidos. Ambas isoformas se producen en el miocardio³⁹.

El déficit de AMPD-1 es una de las causas más frecuentes de miopatía metabólica en el hombre, existiendo este déficit en un 1-2% de todas las

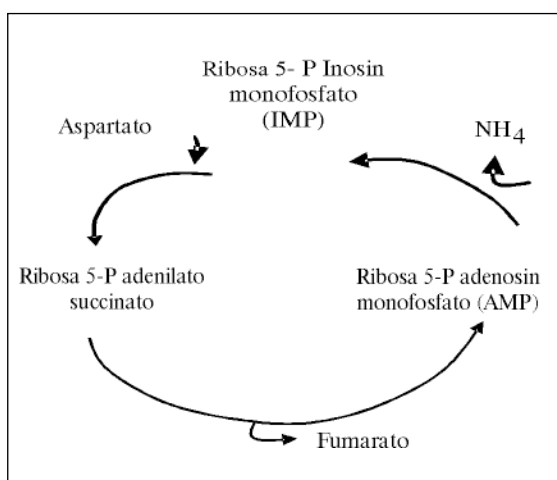


FIGURA 3.
Ciclo de las purinas

biopsias musculares estudiadas⁴⁰. La mayoría de los pacientes no presentan síntomas, aunque se han descrito algunos casos de pacientes con este trastorno que presentan mialgias y mioglobinuria que se agravan con el ejercicio.

3. Alteración en el transporte de los ácidos grasos de cadena larga

Déficit de Carnitina

Se asocia a debilidad muscular generalizada, que comienza habitualmente en la segunda infancia. Existe una reducción en la carnitina muscular, la mayoría de los casos son esporádicos, pero se cree que el patrón hereditario es autonómico recesivo. La actividad de la CPK puede estar aumentada de forma leve o intensa. La biopsia muscular tiene una acumulación llamativa de lípidos. Algunos de los pacientes responden a los suplementos orales de carnitina.

Déficit de carnitina palmitoil transferasa

Las cadenas activadas de ácidos grasos llamadas cadenas Acil-Co deben entrar en el interior de la mitocondria para oxidarse, en la membrana mitocondrial existe un sistema transportador específico de dichos grupos acilo, dependiente de la carnitina y situado en el espacio intermembrana, cuya función es transportar los grupos acilo a través de la membrana mitocondrial (Figura 4).

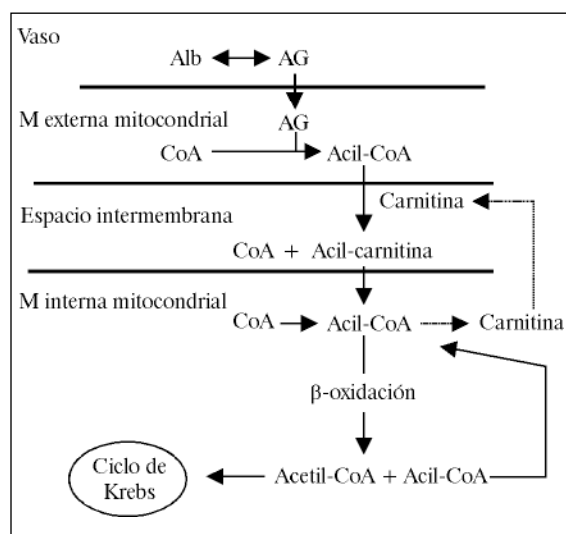


FIGURA 4.
Utilización de los ácidos grasos por la célula muscular. Papel de la carnitina en el metabolismo lipídico

Una vez llevados al interior de la mitocondria los ácidos grasos de cadena larga precisan ser oxidados en la matriz mitocondrial a través de la β -oxidación antes de entrar en los procesos metabólicos capaces de producir energía, en la β -oxidación se produce la liberación sucesiva de fragmentos de acetilo de dos carbonos. Los grupos acetilos obtenidos de la molécula de grasa activada entran en el ciclo de Krebs por el mismo camino que la glucosa para obtener energía.

Existe al menos dos formas de carnitina palmitoil transferasa (CPT) funcionalmente activas: una CPT I externa que cataliza la formación de acil-carnitina a partir de la carnitina y el acil CoA y la CPT II que parece encontrarse homogéneamente distribuida en los diferentes tejidos u órganos. Los enfermos que padecen este déficit presentan síntomas de forma intermitente lo que podría hacer pensar que la enzima no es catalíticamente inactiva de forma permanente, así sus propiedades cinéticas podrían estar alteradas bajo ciertas condiciones como puede ser un aumento importante en la demanda de utilización de los ácidos grasos.

Esta alteración suele debutar en la adolescencia o al principio del tercer decenio de la vida. Es más frecuente entre los varones 5:1, no obstante todos los datos indican que se hereda de forma autonómica recesiva. Tras un ejercicio prolongado, aparecen dolor muscular y mioglobinuria. El dolor muscular del déficit de CPT no aparece hasta que no se supera los límites de utilización energética y ha empezado la destrucción de las fibras musculares. Entre los episodios agudos de rabdomiolisis, la CPK y el EMG suelen ser normales. El diagnóstico precisa la medición directa de la CPT muscular⁵.

4. Alteración de la cadena respiratoria

Este cuadro de intolerancia al ejercicio, mialgias, contracturas y mioglobinuria provocadas por alteración de la fosforilación oxidativa se encuentra formando parte de alteraciones más complejas que incluyen encefalopatías, otros tipos de miopatías y cardiopatías⁴¹. Los síntomas dominantes de esta alteración son multisistémicos.

RESUMEN

Las miopatías metabólicas son trastornos de la producción de energía muscular que provocan una disfunción muscular esquelética. Las miopatías relacionadas con el ejercicio comprenden un grupo de enfermedades musculares (Tabla 1 y 2) con sintomatología inducida por el ejercicio muscular o situaciones de demanda energética.

Las enfermedades del metabolismo energético muscular son un grupo de enfermedades heterogéneas desde el punto de vista genético, clínico y bioquímico. Esquemáticamente desde el punto de vista bioquímico pueden ser agrupadas en tres categorías, así las podemos subdividir en alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono, trastornos del metabolismo lipídico y alteraciones de la función mitocondrial.

La genética es el área donde en los últimos años las aportaciones han sido más relevantes y numerosas, gracias a los avances proporcionados por las técnicas de genética molecular. El conocimiento, localización y clonaje de los distintos genes han facilitado enormemente el avance científico de estas enfermedades.

Palabras clave: Enfermedad neuromuscular. Miopatía. Genética. Bioquímica. Enferme-

dad de Mc'Ardle. Enfermedad de Pompe. Enfermedad de Tauri. Déficit de carnitina. Ejercicio.

SUMMARY

Metabolic myopathies are disorders of muscle energy production that impair skeletal muscle function. Exercise-related myopathies are a group of muscle diseases in which symptoms are triggered during muscle exercise or in situation of increased metabolic demands.

This group of diseases is heterogeneous from a genetic, clinical and biochemical point of view. From a biochemical perspective, they can be grouped into three categories: alterations in carbohydrate and lipid metabolism, respectively, and alterations in mitochondrial function.

The main advances in the understanding of these diseases come mainly from molecular biology techniques.

Key words: Neuromuscular disease. Myopathy. Genetics. Biochemistry. McArdle disease. Pompe disease. Tauri disease. Carnitine deficit. Exercise.

B I B L I O G R A F Í A

- Madrid A, Bautista J.** Estudio clínico de las miopatías relacionadas con el ejercicio (MRE). *Neurología* 12 supl. 1997;1:7-14.
- Harris JB, Turnbull DM.** Muscle metabolism. *Baillieres's Clin. Endocrinol. Metab* 1990;4:401-691.
- Lebo RV, Anderson LA, DiMauro S, Lynch E, Hwang P, Fletterick R.** Rare McArdle disease locus polymorphic site on 11q13 contains CpG sequence. *Hum Genet* 1990;86:17-24.
- Scheen AJ.** Metabolic diseases of skeletal muscle: clues to understanding exercise physiology editorial. *Eur J Med* 1992;1:453-4.
- Harrison.** Principios de Medicina Interna Vol II. **Braunwald E, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson JL.** Enfermedades del nervio y del

- músculo editorial McGraw-Hill- Interamericana, 15edición, 2001;2966-68.
6. **Haller RG, Lewis SF, Estabrook RW.** Exercise intolerance, lactic acidosis, and abnormal cardiopulmonary regulation in exercise associated with adult skeletal muscle cytochrome C oxidase deficiency. *J Clin Invest* 1989;84:155-61.
 7. **Mills KR, Edwards RHT.** Investigate strategies for muscle pain *J Neurol Sci* 1983;58:73-88.
 8. **Mousson B, Flechaire A, Maire I, Flocard F, Van Vye A, Chaulet JF.** Diagnostic d'une intolerance musculaire à l'exercice par déficit enzymatique chez l'adulte. *Rev. Med Interne* 1992;13:43-8.
 9. **Harata Y, Ashizawa T. Cramps and myagia.** En : **Jankovic J, Tolosa E.** Editores. Parkinson's disease and movement disorders. Baltimore-Munich: Urban and Schwarzenberg 1988;395-423.
 10. **Haller RG, Vissing J.** No spontaneous second wind in muscle phosphofructokinase deficiency. *Neurology* 2004;62:82-6.
 11. **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.
 12. **Lebo RV, Gorin F, Kao FT., Cheung MC., Bruce BC.** High resolution chromosome sorting and DNA spot-blot analysis assign McArdle's syndrome to chromosome 11. *Science* 1984; 225: 57-59.
 13. **Bartram C, Edwards RHT, Clague J, Beynon RJ.** McArdle's disease: a nonsense mutation in exon 1 of the muscle glycogen phosphorylase gene explains some but not all cases. *Hum Mol Genet* 1993;2:1291-3.
 14. **Tsujino S, Shanske S, CiMauro S.** Molecular genetic heterogeneity of myophosphorylase deficiency (McArdle's disease) *N Engl J Med* 1993;329:241-5.
 15. **Sugie H, Sugie Y, Ito M, Fukuda T, Igarashi Y.** Genetic analysis of Japanese patients with myophosphorylase deficiency (McArdle's disease): single-codon deletion in exon 17 is predominant mutation. *Clin Chim Acta* 1995;236:81-86,
 16. **Andreu AL, Bruno C, Tamburino L, Gámez J, Shanske S, Cervera C.** A new mutation in the myophosphorylase gene (Asn684Tyr) in Spanish patient with McArdle's disease. *Neuromuscul Disord* 1999;9:171-3.
 17. **Gámez J, Fernandez R, Bruno C, Andreu AL, Cervera C, Navarro C.** A new mutation in the regulatory domain of the myophosphorylase gene affecting protein dimer contact. *Muscle Nerve* 1999;22:1136-8.
 18. **Schmidt B, Servidei S, Gabbai AA, Silva AC, De Sousa A, DiMauro S.** McArdle's disease in two generations: autosomal recessive transmission with manifesting heterozygote. *Neurology* 1987; 37: 1558-1561.
 19. **Nakajima H, Noguchi T., Yamasaki T., Kono N., Tanaka T., Tauri S.** Cloning of human muscle phosphofructokinase cDNA. *FEBS Letters*, 1987; 223: 113-116.
 20. **Gerella C, Verderio E, Floridia G, Finocchiaro G., Montermini L., Cavadini P.** Assignment of the human carnitine palmitoyltransferase II gene (CTP1) to chromosome 1p32. *Genomics*, 1994; 24:195-197.
 21. **Morton CC, Eddy RL, Shows TB, Clark PRH, Sabina RL, Holmes EW.** Human AMP deaminase-1 gene (AMPD1) is mapped to chromosome 1. *Cytogenet Cell Genet* 1989;51:1048-9.
 22. **Sabina RL, Swain JL, Olanow CW, Bradley WG, Fishbein WN, DiMauro S.** Myoadenilate deaminase deficiency: functional and metabolic abnormalities associated with disruption of the purine nucleotide cycle. *J Clin Invest* 1984; 73:720-30.
 23. **Layzer RB.** How muscle use fuel. *N Engl J Med* 1991;324:411-6.
 24. **DiMauro S, Tsujino S.** Nonlysosomal Glycogenoses. En: Engel AG, Francini-Armstrong C. Editores. Myology. Nueva York: Mc Graw-Hill, 1994;1554-76.
 25. **McArdle WD, Katch FI, Katch VL.** Sección 4: entrenamiento físico y adaptaciones de la capacidad funcional. Fundamentos de Fisiología del Ejercicio, 2º edición, editorial Mc Graw Hill-Interamericana, 2004;376-80.
 26. **Haller RG, Lewis SF, Cook JD., Blomquist CG.** Hyperkinetic circulation during exercise in neuromuscular disease. *Neurol* 183;33:1283-7.
 27. **Vissing J, Lewis SF, Galbo H, Haller RG.** Effect of deficient muscular glycogenolysis on extramus-

- cular fuel production in exercise. *J Appl Physiol* 1992;75:1773-9.
28. **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.
29. **Martinuzzi A, Sartori E, Fanin M, Nascimbeni A, Valente L, Angelini C, Siciliano G, Mongini T, Tonin P, Tomelleri G, Toscano A, Merlini L, Bindoff LA, Bertelli S.** Phenotype modulators in myophosphorylase deficiency. *Ann Neurol* 2003; 53:497-502.
30. **Gayagay G, Yu B, Hambly B, Boston T, Hahn A, Celermayer DS and Trent RJ.** Elite endurance athletes and the ACE I allele -the role of genes in athletic performance. *Hum Genet* 1998;103; 48-50.
31. **Dragovic T, Minshall R, Jackman HL, Wang LX and Erdos EG.** Kininase II-type enzymes. Their putative role in muscle energy metabolism. *Diabetes*, 1996;45Suppl 1:S34-S37.
32. **Jones A, Montgomery HE and Woods DR.** Human performance: a role for the ACE genotype? *Exerc Sport Sci Rev* 2002;30:184-190.
33. **MacArthur DG, North KN.** A gene for speed? The evolution and function of α -actinin-3. *BioEssays* 2004;26:786-95.
34. **Ono A, Kuwajima M, Kono N, Mineo I, Nakagawa C, Tauri S, Matsuzawa Y.** Glucose infusion paradoxically accelerates degradation of adenine in working muscle of patients with glycogen storage disease type VII. *Neurology* 1995;45:161-4.
35. **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.
36. **Umpleby AM, Trend PS, Chubb D.** The effect of a high protein diet on leucine and alanine turnover in acid maltase deficiency. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989;52:954-61.
37. **Mundy HR, Williams JE, Cousins AJ, Lee PJ.** The effect of L-alanine therapy in patient with adult onset glycogen storage disease type II. *J Inherit Dis* 2006;29:226-9.
38. **Martín MA, Rubio JC, Campos Y, Arenas J.** Bases bioquímicas del ejercicio físico y de las intolerancias al ejercicio. *Neurología* 1997;12 supl.1:39-46.
39. **Sabina RL, Morisaki T, Clarke P, Hedí R, Shows TB, Morton CC** Characterization of the human and rat myoadenylate deaminase genes. *J Biol Chem* 1990;265:9423-33.
40. **Morisaki T, Gross M, Morisaki H, Pongratz D, Zollner N, Holmes EW.** Molecular basis of AMP deaminase deficit in skeletal muscle. *Proc Natl Acad Sci* 1992;89:6457-61.
41. **Di Mauro S, Moraes CT,** Mitochondrial encephalomyopathies. *Arch. Neurol* 1993;50:1197-208.